UNIVERSITÉ DE PARIS-VI
Faculté de Médecine Pitié-Salpétrière

ANNÉE 1973 N° 95

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

PAR

François CHERY
né le 11 Avril 1948, à PARIS XV^e^

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1973

Association d'un syndrome de Zollinger-Ellison et d'un goitre multinodulaire

(à propos d'une observation)

Place du syndrome de Zollinger-Ellison dans l'adénomatose polyendocrinienne

Président : Monsieur le Professeur CHOMETTE

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE SALPETRIERE

Année 1973 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

FRANCOIS CHERY

né le 11 avril 1948 à PARIS XV.

Présentée et soutenue publiquement le 1973.

ASSOCIATION D'UN SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON ET D'UN GOITRE MULTINODULAIRE

(A propos d'une Observation)

PLACE DU SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON

DANS L'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE.

PRESIDENT : MONSIEUR LE PROFESSEUR CHOMETTE.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes chers parents

qui m'ont tant encouragé au cours de mes études.

A mon frère

A tous mes amis.

A notre Maître, Monsieur le Professeur CHOMETTE qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma déférente gratitude.

A Monsieur le Professeur agrégé EMERIT

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse

en nous fournissant son cas clinique

et que nous assurons de notre profonde

reconnaissance et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur agrégé SARRAZIN

dont nous avons pu apprécier les qualités

d'enseignant et auquel nous témoignons nos

sentiments respectueux.

A nos Maîtres d'externat :

- Monsieur le Professeur JOSEPH
- Monsieur le Docteur LOISEAU
- Monsieur le Professeur LEBEAU
- Monsieur le Docteur GURTLER
- Monsieur le Professeur SORS

En témoignage de notre reconnaissance.

A Messieurs les Docteurs GUIGUEN

BRAUNSTEIN

LICHTENBERG

BERGOGNE

A Madame le Docteur FABRE

A tous mes camarades,

et notamment les Docteurs Gérard CLIN

et Patrice RADIER.

ASSOCIATION D'UN SYNDROME DE ZOLLINGER - ELLISON

ET D'UN GOITRE MULTINODULAIRE

(à propos d'une observation)

PLACE DU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

DANS L'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE

S O M M A I R E

I - INTRODUCTION

II - LE SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON

III - L'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE (A P E)
ou SYNDROME DE WERMER

IV - PATHOGENIE DE L'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE

V - CONDUITE A TENIR EN PRESENCE D'UNE ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE POSSIBLE.

VI - BIBLIOGRAPHIE.

- - -

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

Nous nous proposons, dans cette étude, à partir d'une observation, concernant une femme de 54 ans, hospitalisée pour bilan d'une diarrhée persistante qui avait été attribuée à une endocrinopathie (goitre multinodulaire simple sans hyperthyroïdie) et chez laquelle fut découvert un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON typique, d'essayer de trouver s'il existe une relation entre ces deux affections et de là, en élargissant le problème, d'exposer les aspects récents d'une affection, certes rare, mais encore mal connue, l'adénomatose polyendocrinienne (A P E), affection héréditaire et familiale se traduisant par un processus prolifératif tumoral se développant au sein de plusieurs glandes endocrines non liées par des interrelations manifestes.

Puis nous essayerons de situer la place du syndrome de ZOLLINGER ELLISON, au sein de l'adénomatose polyendocrinienne et les limites de cette dernière.

Enfin, nous étudierons les problèmes pathogéniques nombreux que soulève cette affection et qui n'ont reçu jusqu'à présent que des solutions très hypothétiques. Nous envisagerons également la conduite à tenir tant du point de vue diagnostic que thérapeutique vis-à-vis de cette affection pour que celle-ci soit dans l'avenir à la fois mieux étudiée et, par la même, mieux connue.

- - -

Madame B.... Jacqueline, 54 ans, entre dans le service du Professeur SARRAZIN le 4 février 1972, adressée par le service du Professeur LOEPER pour exploration d'une diarrhée associée à des vomissements quotidiens.

ANTECEDENTS :

- appendicectomie en 1940.
- ménopause à l'âge de 48 ans. Jamais de grossesse.
- goître depuis 1943 qui ne la préoccupe guère.

En 1969 apparaissent vomissements et diarrhée. La diarrhée graisseuse, colle au papier et contient des éléments non digérés. Elle résiste à divers traitements prescrits par son médecin traitant.

Les vomissements surviennent surtout le matin à jeun, précédés parfois de nausées ou de brûlures épigastriques. Ces troubles s'accompagnent d'un amaigrissement de 12 kg (de 1969 à 1971) alors que l'appétit est conservé.

En septembre 1971 elle est adressée dans le service du Professeur LOEPER pour exploration de son goître. Il s'agit d'un goître hétérogène sans signes biologiques d'hyperthyroïdie, avec néanmoins un contexte clinique évocateur. C'est au cours de cette hospitalisation qu'on découvre une allergie à l'iode.

Elle est opérée le 25 novembre 1971. L'intervention pratiquée est une lobectomie sub-totale bilatérale. Les suites opératoires sont simples.

Mais la diarrhée que l'on avait attribuée à l'hyperthyroïdie persiste et Madame B.... est réhospitalisée dans le service du Professeur LOEPER pour exploration de cette diarrhée en janvier 1972.

L'examen parasitologique des selles est négatif, de même que les coprocultures.

Le lavement baryté est normal. La cholecystographie est normale.

L'examen des selles montre une absorption intestinale insuffisante des acides gras et des savons et une insuffisance de la fermentation acide normale (steatorrhée : 21 grammes/24h).

Le transit gastroduodénal objective la présence d'un liquide de stase à jeun.

La malade est alors adressée dans le service de gastro-entérologie du Professeur SARRAZIN le 3 février 1972.

A l'examen clinique

Il s'agit d'un malade amaigrie (43,200 kgs; elle pesait 55 kgs il y a 2 ans).

On note un clapotage à jeun.

Pas d'autres anomalies par ailleurs.

La N F S et la V S sont normales. L'urée et la glycémie sont normales.

Le fer sérique et la saturation sont normaux.

Le bilan phospho-calcique est normal.

Le cholestérol est de 2 g/l, les lipides à 7,40 g/l.

Le dosage des graisses dans les selles montre des chiffres augmentés : 1 fois à 21g/24h, une fois à 17g/24 h,

ce qui confirme la stéatorrhée soupçonnée sur les données de l'interrogatoire.

L'électrophorèse des protides montre une augmentation des β globulines à 19% avec un pic étroit, mais l'immuno-électrophorèse est normale.

On pratique alors une biopsie du grêle. L'examen de la pièce anatomique est effectuée dans le service du Professeur CHOMETTE. Le rapport suivant est établi:

> "Ce prélèvement de muqueuse intestinale permet d'identifier une importante atrophie portant sur les villosités qui apparaissent peu saillantes, pourvues d'une large base d'implantation. La hauteur des villosités est considérablement inférieure à celle de la couche des glandes sous-jacentes. Celle-ci est le siège de nombreuses mitoses, tandis qu'à la base de la zone villositaire s'observe une ligne de dédifférenciation basophile des formations glandulaires. Par ailleurs on ne constate que des signes d'inflammation discrets intéressant les axes conjonctifs des villosités et le mésenchyme de la couche des glandes. Cette inflammation est dépourvue de toute spécificité, en particulier de macrophages anormaux et P.A.S. +
> Conclusion : <u>importante atrophie intestinale villositaire représentant le substratum de cette malabsorption. Pas de signes en faveur d'une maladie de Whipple</u>".

Il est effectué encore :

- <u>Un tubage gastrique</u> : qui, lui aussi, est très perturbé puisque la concentration en acide est de 100 meq/l et le débit en acide total de 50 meq/h (chiffres normaux : 1 à 6 meq).

Ces chiffres passent à 144 meq/l pour la concentration en acide et 67 pour le débit en acide total (les chiffres normaux étant de 30 meq).

- Une fibroscopie : qui montre l'existence, au niveau du duodénum, d'une duodénite avec une muqueuse rougeâtre montrant de multiples petites exulcérations superficielles. L'autre montre également une muqueuse un peu oedématiée, hypersécrétante. La partie verticale de l'estomac a le même aspect hypersécrétant et oedématié.

Tous ces examens confirment les données radiologiques du transit gastro-duodénal du 19 janvier 1972 : liquide de stase à jeun, aspect de gastrite, aspect inflammatoire du bulbe et du cadre duodénal.

Le diagnostic de syndrome de ZOLLINGER ELLISON est évoqué et confirmé par les chiffres très élevés de gastrinémie, trouvés par méthode radio-immunologique.
(1500 picogrammes; normale = 200).

- Une artériographie du tronc coeliaque et de la mesentérique supérieure est alors pratiquée qui montre l'existence d'une petite zone hypervasculaire se projetant à la partie supéro-interne de la petite courbure gastrique. D'autre part, il existe sur les clichés tardifs, une intense surcharge veineuse de la grande courbure gastrique, de la grosse tubérosité et du deuxième duodénum.

- La scintigraphie hépatique, quant à elle, est normale.

Par ailleurs, les autres explorations biologiques se sont révélées normales en particulier numération, amylasémie,

hyperglycémie provoquée.

La malade est alors confiée au Professeur CLOT qui l'opère .

L'exploration de la cavité abdominale, met en évidence une tumeur du corps du pancréas du volume et de la taille d'une prune. Il n'y a pas de métastases hépatiques ou ganglionnaires, et on peut donc réaliser une gastrectomie totale avec splénopancréatectomie corporéo-caudale.

L'étude anatomo-pathologique effectuée par le Professeur CHOMETTE lui a permis d'établir le rapport suivant:

"Ces prélèvements opératoires concernent d'une part un fragment gastrique dont la muqueuse présente des plis assez épais mais sans ulcération visible. Ils concernent également un petit fragment de paroi duodénale dont la muqueuse est légèrement hyperplasique et mamelonnée. Enfin, d'autres prélèvements intéressent une rate de structure normale et des fragments de pancréas. Il est possible d'observer dans ces derniers, d'une part un foyer inflammatoire de 3 cm.5 de diamètre paraissant correspondre soit à un foyer de pancréatite chronique soit à une plage tumorale. D'autre part, dans la queue du pancréas, au contact du hile de la rate on met en évidence un nodule bien délimité, blanchâtre, de 1 cm.5 de diamètre (ganglion ?).

L'étude histologique permet les constatations suivantes :

- la plage infiltrée, observée à la limite du corps et de la queue du pancréas correspond effectivement à une prolifération tumorale. Il s'agit d'un néoplasme de structure dense, massive, lobulé par quelques travées de sclérose hyaline.

Les massifs épithéliaux sont constitués par des plages de cellules comportant de gros noyaux avec de nombreuses atypies. Ces plages cellulaires sont parsemées de très nombreux vaisseaux à paroi un peu épaissie et hyalinisée. A la limite de la tumeur, dans le parenchyme pancréatique voisin, on peut observer d'assez nombreux essaimages lymphangitiques.

- La deuxième formation, visible, au contact du hile splénique concerne également une tumeur de structure endocrine, trabéculaire, massive, avec nombreuses atypies nucléaires.
- Le prélèvement gastrique révèle une légère hyperplasie de la muqueuse fundique avec une proportion assez importante de cellules pariétales acidophiles. La muqueuse duodénale est de structure normale. La rate ne comporte aucune particularité.

Conclusion : -Tumeur insulaire pancréatique à type de nésidioblastome (insulome). Cette tumeur, bi-focale, présente des caractères cytologiques et topographiques de malignité."

EVOLUTION - Les suites opératoires sont extrêmement simples. Les vomissements et la diarrhée ont disparu.

Un contrôle biologique a été fait en post-opératoire et a montré que la stéatorrhée a disparu.

La malade sort donc du service le 10 mai 1972 pour aller en convalescence.

Elle est réhospitalisée 3 jours en juillet 1972 pour bilan digestif et général avec nouveau dosage de la gastrine:

- l'examen clinique est normal
- il ne semble pas exister de malabsorption.

L'évolution est dans l'ensemble satisfaisante jusqu'en janvier 1973 (reprise de poids - guérison de la malabsorption, etc....).

Malheureusement elle est hospitalisée en urgence dans le service de chirurgie du Professeur MERCADIER où elle décède d'un volvulus du grêle (occlusion datant de 5 jours) ayant entraîné une nécrose complète de plusieurs anses intestinales et perforation, le 4 janvier 1973.

LE SYNDROME DE ZOLLINGER ET ELLISON

I - HISTORIQUE

C'est en 1955 qu'ont été publiées par ZOLLINGER (1) et ELLISON deux observations "d'ulcère peptique primitif du jejunum associé à des tumeurs insulaires du pancréas". Ce qui avait pu apparaître auparavant comme une rareté, voire comme une simple coexistence de symptomes d'étiologies différentes, constitue actuellement un chapitre passionnant pour le gastro-entérologue.

Il faut souligner que, depuis 1955, les progrès très importants réalisés dans la connaissance de la gastrine ont permis de mieux connaître et de mieux comprendre la physio-pathogénie de ce syndrome au début assez déroutant.

Grâce aux travaux de GREGORY (2) (4), de YALOW et BERSON (3) (5), il est apparu que les tumeurs pancréatiques comportent des substances hormonales tout à fait semblables aux hormones extraites de l'antre gastrique et du sang. De même, grâce au dosage radio-immunologique de la gastrine, il a été possible d'achever le diagnostic biologique de ce syndrome.

Du fait de sa meilleure connaissance, les publications de cas de syndromes de ZOLLINGER-ELLISON se sont multipliées : on rassemblait en 1964 environ 260 cas publiés, en 1971 on en comptait 1000 de par le monde dont 32 cas rapportés par BADER et BONFILS (6). En dépit du nombre de cas publiés, la maladie reste malgré tout une rareté par rapport, par exemple, à la fréquence de l'ulcère gastro-duodénal classique.

— — —

II - GENERALITES

A - Répartition suivant le sexe :

Dans une statistique portant sur 260 cas(d'après ELLISON) il apparaît une légère prédominance masculine : 6 personnes du sexe masculin contre 4 du sexe féminin.

B - Age du malade lors de l'apparition des premiers symptomes

Il apparaît qu'il n'existe pas de tranche d'âge nettement individualisable, on a pu trouver ce syndrome aussi bien à l'âge de 8 ans qu'à l'âge de 80 ans, mais ce sont là les extrêmes. Cependant pour plus de 50 % des cas l'âge le plus courant se situerait entre 20 et 50 ans.

C - Rapport entre l'ancienneté des symptomes et le moment du diagnostic : (d'après ELLISON) (7)

On peut noter que 80 % des malades souffraient de troubles en relation avec leur maladie depuis plus d'un an et que 27 % de ces derniers souffraient depuis plus de 5 ans.

Il semble donc que l'on s'oriente actuellement vers la notion d'une maladie chronique dont l'évolution s'étend dans la plupart des cas sur plusieurs années.

Malgré la précocité du diagnostic, vers laquelle doit tendre l'effort du gastro-entérologue, le pronostic de l'affection doit toujours être réservé car l'évolution est dominée par la maladie ulcéreuse.

— — —

III - CLINIQUE

A - Définition

Le syndrome de ZOLLINGER ELLISON est une affection à potentiel malin due à une tumeur sécrétante non insulinogène d'origine pancréatique.

Il associe un syndrome ulcéreux et une diarrhée chronique.

La maladie ulcéreuse est le dénominateur commun dans 85 à 90 % des cas.

Le tableau I porte sur 32 cas étudiés par l'Unité de Recherches de Gastro Enterologie de l'Hôpital Bichat (8). Cette statistique recoupe celle établie en 1964 par ELLISON d'une façon assez semblable.

Le tableau II regroupe les principales caractéristiques du syndrome.

Le diagnostic clinique doit être systématiquement évoqué devant certains faits :

Données	Origine	
	Regroupement Littérature (ELLISON)	Centre de recherches U 10 - I.N.S.E.R.M.
N. cas	260	32
Sexe (Homme)	60 %	58 %
Age (au début des symptômes)		
20 ans	7 %	9,5 %
20 - 40 ans	41 %	53 %
40 - 60 ans	32 %	25 %
60 ans	20 %	12,5 %
Ancienneté des symptômes au moment du diagnostic.		
1 ans	20 %	42 %
1 - 4 ans	53 %	25 %
5 ans	27 %	33 %
Symptômes essentiels		
- Ulcères sans diarrhée	61 %	19 %
- Ulcères avec diarrhée	31 %	65 %
- Diarrhée isolée (banale ou steatorrhée)	8 %	16 %
Siège de l'ulcère (ulcère unique) N :	149	24
- oesophage	1 %	7 %
- estomac	8 %	4 %
- bulbe duodénal	66 %	55 %
- duodénum post-bulbaire.....	10 %	13 %
- Jéjunum	15 %	21 %
Syndromes polyendocriniens.....	21 %	15 %

TABLEAU I - SYNDROME DE ZOLLINGER - ELLISON

Statistique portant sur 32 cas étudiés par l'Hôpital BICHAT Centre de recherche U 10 comparée à une statistique d'ELLISON portant sur 260 cas. (d'après BONFILS).

TABLEAU II - RECAPITULATION

des principales caractéristiques

du syndrome de ZOLLINGER - ELLISON

Etiologie	Age	: indifférent maximum de fréquence: 20-50 ans
	Sexe	: H 60 % - F 40 %
	Hérédité - cas familiaux	
Ulcères	Fréquence : 85 à 90 % des cas	
	Siège : typique	U.D. 50 à 60 % U.G. 4 à 8 %
	atypique siège	
	nombre	
Symptômes particuliers	Diarrhée et stéatorrhée : 40 à 60% des cas	
	Syndromes polyendocriniens : 10 à 20 %	
Evolution	Sans complication	
	Formes évolutives graves : 75 %	
Biologie	Hypersécrétion acide basale	
	en concentration	
	en débit	
	K. 25 bas	(< 35)
	P.S.U.	
Anatomo-pathologie	Tumeur pancréatique ou métastases micro-scopiques	
	Métastases microscopiques	
	Microadénomes	

1°- tout ulcère digestif de siège atypique ou résistant à un traitement médical bien conduit.

2°- tout ulcus récidivant après une intervention chirurgicale correcte.

3°- toute diarrhée qui ne fait pas sa preuve, qu'elle soit isolée ou, à plus forte raison, associée à un ulcère.

B - Le syndrome ulcéreux :

Il est souvent au premier plan du tableau clinique. Quoi qu'il ne revête pas au début une individualité particulière, le syndrome douloureux est typiquement ulcéreux avec le rythme évocateur de la maladie ulcéreuse : phases de douleurs rythmées par les repas et phases de sédation complète allant de plusieurs semaines jusqu'à plusieurs mois.

Petit à petit, après plusieurs années d'évolution, la maladie jusque la chronique dans son ensemble prend une expression plus aiguë avec douleurs intenses et surtout rebelles au traitement classique.

Il existe par ailleurs très fréquemment des vomissements, et cela en dehors de toute sténose, témoin de l'hypersécrétion gastrique. (c'était le seul signe de la maladie ulcéreuse dans notre observation).

Par ailleurs, du fait de sa résistance fréquente aux thérapeutiques usuelles, on note souvent la notion d'interventions chirurgicales antérieures parfois multiples avec des rechutes ulcéreuses à répétition.

De la même manière, l'évolution est fréquemment émaillée de complications de type hémorragique et perforatif.

(Ellison (7) note 45 % de complications de type hémorragique et 18 % de perforations aiguës, Bader et Lambling (9) 40 % d'hémorragies, 20 % de perforations).

C - La diarrhée chronique.

1 - Caractères.

Quoiqu'inconstante, elle n'en est pas moins un symptome important que l'on retrouve dans au moins 80 % des cas d'après des statistiques récentes. Elle peut d'ailleurs précéder l'apparition du syndrome ulcéreux. Elle peut être soit modérée, soit majeure, et dans ce cas peut atteindre une intensité très importante. Elle présente certains aspects bien particuliers :

- elle est diurne, souvent nocturne (dans ce cas réveillant le malade de façon impérieuse),
- sans caractère dysentérique (pas de faux besoins, pas d'émission de sang ou de glaires),
- évoluant par poussées avec des rémissions surtout au début. La diarrhée était le maître-symptome dans notre observation.

NB - Dans certains cas l'aspiration du liquide d'hypersécrétion gastrique a pu améliorer la diarrhée. (d'après BERTRAND et BENATRE) (10).

2 - Physiopathologie.

Du point de vue physio-pathologique, on a invoqué plusieurs mécanismes :

a) l'effet moteur de la gastrine a été discuté (BENNET 1965) mais celui-ci est bref et apparent qu'à fortes doses.

b) on a discuté également sur le rôle qu'elle aurait sur les mouvements de l'eau, du Na^+ et du K^+

c) en fait, la cause principale de la diarrhée paraît être l'hypersécrétion gastrique. Quantité énorme : 16 litres/24 heures dans notre cas.

Deux preuves :

. disparition de la diarrhée après aspiration de la sécrétion gastrique

. et surtout après gastrectomie.

d) cependant certains auteurs n'excluent pas la possibilité dans la sécrétion tumorale d'origine pancréatique, de l'existence d'une substance diarrhéogène, non encore identifiée, qui entrerait dans le cadre du syndrome de Wermer que nous détaillerons dans un prochain chapitre.

D - Circonstances de découverte du syndrome

Ainsi donc les circonstances de découverte peuvent être très variées :

1°- soit tableau clinique évocateur avec le diptyque classique :

- maladie ulcéreuse rebelle au traitement médical
- avec diarrhée

accompagnée de la notion d'interventions itératives. Dans ce cas l'ulcère est le plus souvent multiple, de taille et d'aspect anormal (au niveau de D_2, D_3, ulcus avec aspect de sténose du duodénum, de fistule associée) voire ectopique (oesophagien, jéjunal).

2°- soit tableau de maladie ulcéreuse particulière n'ayant entraîné aucune intervention :

associant un syndrome ulcéreux douloureux avec vomissements abondants sans sténose,

et une topographie lésionnelle évocatrice :

- ulcère gastrique : 4,8 % des cas
- ulcus bulbaire : 55 % à 60 %
- ulcères multiples : 60 %
- ulcus duodénal ou jéjunal : 25 % à 35 %,

(d'après BONFILS et HUSSON) (8)

3°- ailleurs se pose le problème d'une diarrhée isolée, rebelle au traitement, ne s'accompagnant pas de symptomatologie ulcéreuse, car antérieure à celle-ci.

- elle peut être soit modérée et intermittente, évoluant par poussées, s'accompagnant de stéatorrhée.
- elle peut encore dominer le tableau clinique tout au long de la maladie, faisant errer le diagnostic. (formes sans ulcères).
- elle peut être très importante, hydrosodée, posant de délicats problèmes de réanimation hydro-électrolytique

(d'après GOULON) (11).

4°- ailleurs encore peut se poser le problème de l'association du syndrome de ZOLLINGER ELLISON à d'autres symptomes polyendocriniens.

En effet, l'association à des lésions d'adénomatose endocrinienne extra-pancréatique est loin d'être exceptionnelle (15 à 20% des cas).

Il peut s'agir d'insulinome, d'adénomes cortico-surrénaliens, parathyroïdien, thyroïdien, voire de carcinoïdes.

Le syndrome de ZOLLINGER ELLISON n'est alors qu'un des éléments du cadre plus large des polyadénomatoses endocriniennes ou syndrome de WERMER que nous développerons plus loin.

5°- Il peut s'agir enfin du tableau d'une urgence médico-chirurgicale : perforation, hémorragie, lâchage de sutures, ulcère anastomotique, fistule gastro-intestinale

— — —

IV - ASPECTS RADIOLOGIQUES

a) transit baryté

1 - Il existe une modification très importante de la silhouette radiologique de tout l'étage supérieur du tube digestif. On constate en effet la présence d'une très importante quantité de liquide à jeun dans l'estomac, le duodénum et les premières anses jéjunales. Les contours, par ailleurs, sont très modifiés.

2 - les perturbations motrices sont la règle avec distensions hypotoniques de l'estomac, du duodénum et de certaines anses jéjunales.

Il existe une accélération du transit.

3 - les muqueuses ont un aspect radiologique très perturbé : épaississement des plis de l'estomac qui sont hypertrophiés, disparition du "dessin muqueux" normal au niveau duodéno-jéjunal avec lacunes et spicules.

4 - quant à l'ulcère lui-même, il se présente le plus souvent sous la forme d'une niche. Sa localisation peut être bulbaire (dans 75 % des cas). Quand elle est aberrante, elle se trouve être hautement évocatrice du syndrome de ZOLLINGER - ELLISON; il peut siéger alors :

- soit sur l'oesophage : 1 %
- soit sur le cadre duodénal : 10 %
- soit sur les premières anses jéjunales : 15 %,
- soit sur l'estomac : 8 %,
- soit multiples : 10 %.

b) artériographie sélective

Elle montre au niveau pancréatique la masse arrondie d'un adénome, le plus souvent corporéal, et au niveau du foie des métastases parfois multiples signant l'allure maligne du syndrome.

c) enfin on complètera par une scintigraphie hépatique et une cartographie pancréatique au sélénium marqué.

— — —

V - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il concernera essentiellement :

- l'étude sécrétoire gastrique
- la recherche d'une sécrétion de substances gastrosécrétagogues dans les urines et dans le sang.
- le dosage direct de la gastrinémie.
- l'analyse histologique et biochimique des pièces opératoires.

1 - Etude de la sécrétion acide

Le comportement sécrétoire de l'estomac est marqué par une hypersécrétion extrêmement abondante.

a) la sécrétion basale spontanée :

- le débit acide basal horaire est souvent supérieur à 15meq/h pouvant atteindre 40 à 60 meq/h.

Il permet souvent de suspecter le diagnostic.

- la sécrétion nocturne de 12 heures normalement comprise entre 10 et 20 meq est supérieure dans 85% des cas à 100 meq.

Cependant cette hypersécrétion n'est pas constante et variable d'une étude à l'autre.

b) la concentration acide basale

Elle paraît un critère "hautement discriminatif" (pour BONFILS et BADER) (12); elle est supérieure à 100 meq dans 89% des cas.

Mais elle peut également se voir chez l'ulcéreux duodénal banal.

c) La sécrétion acide stimulée

Après avoir connu un intérêt certain, le rapport débit basal/débit stimulé (MARKS et LAMBLING) (13) paraît actuellement être le plus mauvais critère biologique (d'après AOYAGI et SUMMERSKILL) (14).

Au total, chaque critère biologique pris séparément apparaît non pathognomonique du syndrome de ZOLLINGER ELLISON; c'est l'association de ces trois critères apparaissant nettement pathologiques qui milite en faveur de ce syndrome.

NB - Dans le cas du malade opéré, les anomalies sécrétoires sont plus difficiles encore à interpréter.

Néanmoins on retient généralement les seuils de 5 meq en débit/heure et 70 meq en concentration.

Par ailleurs, si une gastrectomie totale n'a pas été effectuée, l'ablation de la tumeur du pancréas entraîne le retour à des valeurs normales de la sécrétion de l'estomac.

2 - La sécrétion de pepsine

Elle est également augmentée mais moins que le débit acide. BONFILS et COLL. (15) ont établi une corrélation entre sécrétion acide et sécrétion peptique par un coefficient K_{25} mesurant par représentation graphique, la quantité de pepsine sécrétée pour 25 ml de sécrétion acide primaire. Dans un grand nombre de cas, le coefficient est inférieur à 35.

3 - Détection des substances gastro-sécrétagogues

C'est le pancréas qui est responsable de l'hypergastrinie. Cela est un fait certain. Cependant il semble

qu'actuellement la nature et le nombre de substances produites par le pancréas pathologique ne soient pas encore totalement connus. De très importants et nombreux travaux ont été entrepris depuis plusieurs années (SIRCUS (19) BONFILS (22) BLAIR (20) THOMSON (21). Récemment des travaux de YALOW et BERSON (16) (17) (18) (1970), montrent que les substances à activité gastrinique retrouvées dans le plasma de malades atteints de syndrome de ZOLLINGER ELLISON existent sous deux formes : une variété de poids moléculaire voisin de celui des gastrines G_1 et G_2 (cf. tableau II bis), de GREGORY et une seconde forme beaucoup plus lourde de poids moléculaire voisin de 7000 (gastrine lourde). Elles sont en proportions variables selon les malades et semblent toutes deux immunologiquement actives. Le rein intervient dans leur élimination, d'où la positivité du facteur PSU au cours du syndrome de ZOLLINGER ELLISON. Cependant on peut voir un test PSU positif dans d'autres circonstances : sténoses du pylore, pancréatites chroniques, gastro-entérostomies simples, anastomoses porto-cave (tableau III).

Au total :

- un test PSU très positif est très en faveur du syndrome de ZOLLINGER ELLISON.
- à l'opposé, un test PSU négatif est nettement en défaveur de ce syndrome.

Il reste donc encore certains aspects de ce facteur qui n'ont pas encore été totalement tirés au clair.

GASTRIN I

Pyro - Gly - Pro - Try - Leu $(Glu)_5$ - Ala - Tyr - Gly - Try - Met - Asp - Phe $-NH_2$

GASTRIN II ——————————► SO_4

TABLEAU II bis

Différences entre les deux variétés de Gastrines G_1 et G_2

(D'après YALOW et BERSON) (16)

4 - Dosage radio-immunologique de la gastrine :

Il a été mis au point par Mac GUIGAN en 1968 (23) (24); c'est un dosage difficile du point de vue technique, mais très précieux du point de vue fiabilité.

Il commence à entrer dans la pratique du gastro-entérologue, notamment à Paris.

Le taux normal est de 400 à 500 picogrammes/ml. Au cours du syndrome de ZOLLINGER ELLISON les valeurs sont comprises le plus souvent entre 3500 et 21.000 picogrammes/ml. Cette hypergastrinie n'est cependant pas spécifique du syndrome de ZOLLINGER ELLISON, elle peut se voir dans l'anémie de BIRMER (cf. tableau IV).

La mesure directe de la gastrinémie est également très intéressante dans la surveillance des malades opérés recherchant l'apparition de métastases sécrétantes éventuelles.

5 - Exploration biologique de la diarrhée

Il s'agit d'une diarrhée avec stéatorrhée dans 30% des cas. Elle peut atteindre une intensité évoquant une sprue (supérieur à 50g de lipides fécaux/24h) pouvant entraîner une hypocalcémie avec crises de tétanie.

Elle peut entraîner également une baisse importante de la kaliémie entraînant perturbations de l'électrocardiogramme et troubles neuromusculaires.

On peut enfin trouver une néphropathie tubulaire avec anémie.

Malades	Tests positifs	
Ulcéreux : 29	Total : 9	
Gastrique 5		3
Duodénal 13		4
Post-opératoire 4		1
Gastrectomisés 7		1
Affections pancréatiques : 18	6	
Pancréatites chroniques 14		5
Cancer du pancréas 4		1
Adénome langerhansien 1		1
Anastomose porto-cave:6	2	
Sténose pylorique: 5	1	
Gastrites : 4	1	
Affections diverses:11	0	

TABLEAU III : Le test P S U dans diverses affections digestives

		% échantillon B ≥ A			% de débit de B > 275 µeq	Nombre de sécrétions
		Volume	Acidité libre	Débit acide libre		
P.S.U. Négatif	Valeur théorique (animaux témoins)	53	31,3	30,4	15,5	115
	54 urines humaines	45,6	18,8	27	15,2	432
P.S.U. Positif	* Partiel — Théorique	50 - 60	40 - 50	40 - 50	20 - 40	
	* Partiel — 17 urines humaines	55,6	47	40,3	21	124
	* Positif — Théorique	60 - 70	60 - 70	50 - 70	40 - 70	
	* Positif — 3 urines humaines.	66,6	69,5	73,9	65,2	24
	* Très positif — Théorique	> 70	> 70	> 70	75	
	* Très positif — Urines humaines					

TABLEAU III bis : Le test P S U : Résultats obtenus en pathologie humaine.

VI - ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE DES PIECES OPERATOIRES

A - Les découvertes opératoires

1 - Au niveau de l'estomac, le chirurgien pourra confirmer l'atteinte de ce dernier en découvrant une inflammation de la région s'étendant au duodénum et au jéjunum. De même, des métastases hépatiques pourront être décelées.

2 - Cependant les tableaux pourront être tout différents et se borneront à la région duodénum-pancréas:

a) soit qu'il s'agisse d'une tumeur pancréatique évidente macroscopiquement : atteinte pancréatique décelée à la palpation s'étendant d'ailleurs souvent au duodénum de façon ectopique (dans 15% à 25% des cas).

b) soit qu'il s'agisse d'une tumeur parapancréatique: c'est la découverte d'un ganglion métastatique le plus souvent en dehors de toute tumeur décelable macroscopiquement.
Il faut alors préciser :

- son caractère métastatique
- sa structure endocrine

c) soit que l'examen soit entièrement négatif : elle est loin d'être rare également (20 % des cas).

Il faut noter qu'environ 45% des malades sont porteurs de métastases lors de l'intervention. Les tumeurs pancréatiques se répartissent dans la tête, le corps et la queue dans le rapport 4/1/4.

B - L'examen histologique du pancréas

a) la taille de la tumeur: elle est très variable, le plus souvent de petite taille cependant; en général, elle varie de quelques millimètres à quelques centimètres.

b) le nombre : elle est unique dans 50 % des cas. Mais elle peut être multiple sous la forme de micro-adénomes. Parfois le pancréas peut paraître normal avec seulement un ganglion péri-pancréatique qui se révèle être néoplasique.

Parfois encore il ne s'agit que d'une simple hyperplasie cellulaire.

Quoi qu'il en soit, le chirurgien a en général bien du mal à préciser d'emblée la nature maligne ou bénigne de la tumeur car la limitation apparente ou l'encapsulement ne sont pas des motifs de bénignité suffisants.

c) étude microscopique

La tumeur a une structure plus ou moins endocrinienne, polymorphe, trabéculaire, formée de cordons cellulaires ou acineux. L'ensemble évoque assez une tumeur carcinoïde. Ce sont des tumeurs très vascularisées.

Même en présence de métastases, on ne trouve pas toujours des signes de malignité dans la tumeur primitive. Il y a malignité s'il existe un envahissement intravasculaire ou périveineux.

C - L'examen histologique des organes extra-pancréatiques (estomac et duodéno-jéjunum)

1 - Estomac et duodéno-jéjunum

Il existe une multiplication des cellules gastriques

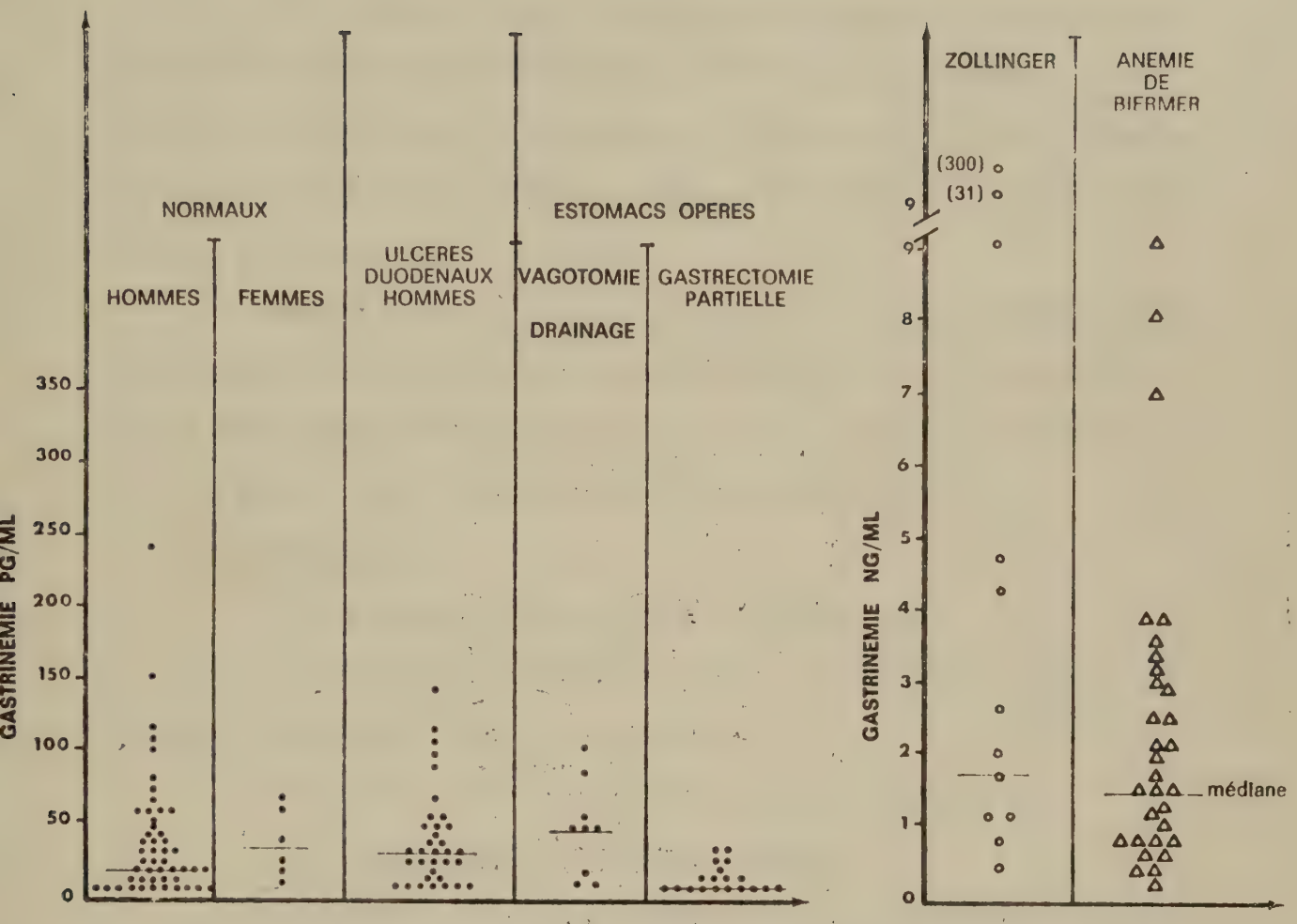


Fig 1 — **Valeurs des concentrations par ml de gastrine plasmatique dans un groupe d'individus normaux, d'ulcéreux duodénaux hommes, de sujets ayant eu une gastrectomie partielle ou une vagotomie associée à un procédé de drainage, de syndrome de Zollinger-Ellison et de malades atteints d'anémie de Biermer. Notez le changement d'échelle.**

D'après BERSON, WALSH et YALOW (1970) (7)

bleau IV : La gastrinémie dans le syndrome de Zollinger Ellison et dans l'anémie de Biermer d'après Berson, Walsh et Yalow. (16)

sous l'influence de la gastrine se traduisant par une hypertrophie de la muqueuse fundique avec des glandes allongées et une multiplication des cellules bordantes.

De la même façon, on note au niveau de la grosse tubérosité une multiplication des cellules pariétales, au niveau du duodenum et du jéjunum une métaplasie de même nature. Il existe de plus un certain degré d'inflammation avec hyperplasie des glandes de Brunner.

Grâce aux travaux de CROISIER (26) et NEUBURGER (27), le décompte cellulaire a pu être effectué, qui a mis en évidence une augmentation importante de la masse glandulaire surtout à partir de la masse cellulaire pariétale.

2 - Métastases

Elles existent donc dans 45 % des cas.

L'extension métastatique est ganglionnaire dans 75% des cas, hépatique dans 50 % des cas.

Elle est exceptionnellement pulmonaire (2 %).

D - Etude des cellules tumorales

Grâce aux travaux de HELLMAN et HELLERSTRÖM (28) (29), il a été possible d'individualiser deux types de cellules langerhansiennes non - β différentes :

- d'une part, les cellules A_1 argyrophiles, métachromatiques,
- d'autre part, les cellules A_2 non argyrophiles, non métachromatiques.

La majorité des cellules tumorales est du type A_1. Ces cellules contiennent dans leur cytoplasme des granulations denses argyrophiles, sécrétoires, voisines des cellules

gastriques sécrétant de la gastrine.

Cependant les tumeurs du syndrome de ZOLLINGER - ELLISON ne sont pas toujours homogènes et l'on peut trouver en même temps les cellules A_2 et β à côté de cellules A_1.

Par ailleurs, la numération des cellules langerhansiennes a montré que le pourcentage de cellules A_1 est de 15% chez les ulcéreux simples et de 15 à 30 % dans le syndrome de ZOLLINGER ELLISON.

E - Dosages biologiques effectués à partir de ces tumeurs.

C'est l'expérience fondamentale de GREGORY et TRACY (30) en 1960 qui démontra la présence dans ces tumeurs d'une substance "gastrin-like" : l'administration sous-cutanée d'un extrait de tumeur pancréatique à un chien porteur d'une poche gastrique énervée, provoqua quinze minutes après une réponse sécrétoire durable et importante de la poche.

Il apparaît par ailleurs que la tumeur était à poids égal, 45 fois plus riche en substance gastro-sécrétagogue que la muqueuse antrale.

Par la suite, il put être démontré que l'extrait "gastrin-like" possédait la propriété de stimuler le tonus de l'estomac et du grêle, et d'augmenter la sécrétion du pancréas exocrine, notamment en ce qui concerne l'amylase.

D'intéressantes études biochimiques et histochimiques ont été effectuées au niveau des cellules tumorales (membrane, lysozome, microsomes, mitochondries) par Martini et son équipe. (31).

VII - TRAITEMENT

A - Curatif

Il est double :

Ablation de la tumeur pancréatique + gastrectomie totale

Comme dans toute tumeur maligne, il faut effectuer l'exérèse la plus large possible de tout le tissu tumoral avec hémipancréatectomie gauche le plus souvent ou encore une duodéno-pancréatectomie céphalique, voire, et c'est beaucoup plus rare, une pancréatectomie totale.

Quant au type de gastrectomie à envisager, le seul geste mettant à l'abri le malade de complications est la gastrectomie totale. En effet, en dehors des complications post-opératoires, la tolérance de cette gastrectomie est très bonne avec reprise d'une vie quasi normale, notamment professionnelle.

Elle nécessite un régime correct et une thérapeutique à base de vitamine B_{12}.

B - Palliatif

On se bornera dans les cas inopérables à une radiothérapie à fortes doses et l'emploi de drogues anticholinergiques.

VIII - EVOLUTION

1 - En l'absence d'acte chirurgical : le malade meurt le plus souvent, soit de perforation, soit d'hémorragie.

2 - Après chirurgie, seule persiste la menace d'une reprise évolutive tumorale, le danger au niveau de l'estomac ayant été écarté par la gastrectomie. D'ailleurs, il semble que ces tumeurs évoluent particulièrement lentement, (on a même décrit des rémissions spontanées) le plus souvent par poussées.

Quoi qu'il en soit, la recherche de métastases s'effectuera régulièrement grâce au dosage de la gastrine. Une statistique d'ELLISON assez récente semble bien confirmer l'efficacité élective de la gastrectomie totale :

- pas de résection gastrique : guérisons 22 %
- gastrectomie sub-totale : guérisons 47 %
- gastrectomie sub-totale secondairement totalisée : guérisons 70 %
- gastrectomie totale d'emblée : guérisons 100 %.

L'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE

OU SYNDROME DE WERMER

PLACE DU SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON

DANS LE CADRE DE L'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE

I - GENERALITES ET HISTORIQUE

L'adénomatose polyendocrinienne (A P E) est "une affection généralement héréditaire et familiale (cf. tableau V) qui se traduit par un processus prolifératif de type hyperplasique ou tumoral se développant au sein de plusieurs glandes endocrines (deux au moins) non liées par des interrelations manifestes".

La prolifération endocrine, qui peut être histologiquement bénigne ou maligne entraîne généralement, mais non constamment, des syndromes hyperfonctionnels.

La première description anatomique de l'adénomatose polyendocrinienne revient à ERDHEIM (32) en 1903 qui constate fortuitement, lors de l'autopsie d'un acromégale, l'association à l'adénome éosinophile de l'hypophyse d'une hyperplasie des quatre parathyroïdes (glandes échappant à tout feed-back).

C'est ROSSIER (33) en 1939 qui publie la première observation d'adénomatose polyendocrinienne concernant une famille où deux soeurs sont atteintes.

En 1954 WERMER a étudié une famille dans laquelle il constatait chez quatre soeurs, membres d'une fratrie de 9 sujets, des troubles endocriniens; le père était mort auparavant d'ulcères gastro-duodénaux et l'on avait découvert à l'autopsie une tumeur du pancréas endocrine.

Parmi les 4 filles atteintes, l'une avait un adénome de l'hypophyse et un adénome insulaire avec accidents hypoglycémiques; la seconde était atteinte d'une anomalie primaire par adénome hypophysaire, avait également une hypoglycémie et

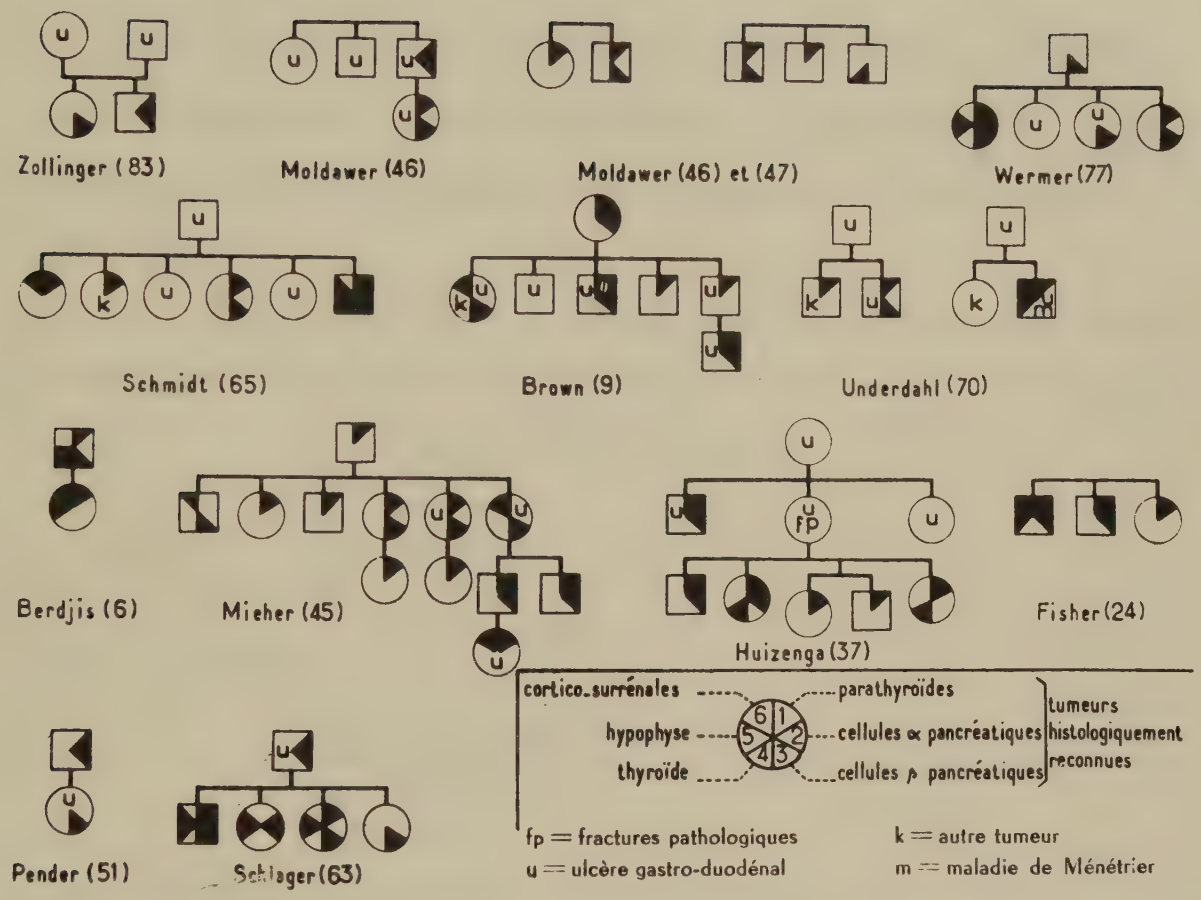


Tableau V : L'atteinte familiale dans des observations de la litterature.

souffrait d'un ulcère duodénal; la troisième soeur avait également un adénome hypophysaire avec acromégalie et fît aussi une hypoglycémie avec hypercalcémie. Elle mourut d'ulcère perforé de l'estomac.

II - LES GLANDES ENDOCRINES QUI PARTICIPENT AU SYNDROME

sont l'hypophyse, les parathyroïdes, le pancréas et les surrénales. Les autres glandes endocrines sont moins fréquemment citées.

En fait, toutes les glandes endocrines peuvent être atteintes; du point de vue fréquence on trouve (cf. tableau VI)

- les parathyroïdes : dans 87,5 % des cas
- le pancréas : " 84 % -
- l'hypophyse : " 50,8 % -
- les cortico-surrénales : " 41,4 % -
- la thyroïde : " 26,6 % -

plus rarement :

- le tissu enterochromaffine : 5,3 %
- le testicule : 2,5 %
- les ovaires : 1,1 %
- l'épiphyse : 0,6 %

Les associations : elles sont très polymorphes

Il y a atteinte :

- de 2 glandes en même temps dans 36 % des cas.
- de 3 - - - 36 % -
- de 4 - - - 23 % -
- de 5 - - - 5 % -

- Au niveau de la glande, la prolifération va de la simple hyperplasie à la tumeur maligne.

- Dans la glande, plusieurs lignées cellulaires peuvent être simultanément atteintes de sécrétions différentes.

FEATURES OF FAMILIAL POLYENDOCRINE DISEASE

ORGANS INVOLVED		CLINICAL FEATURES	
Parathyroid	88%	Hyperparathyroidism	87%
Pancreas	81%	Peptic ulcer disease	56%
Pituitary	65%	Hypoglycemia	36%
Adrenals	19%	Chromophobe adenoma	28%
Thyroid	19%	Acromegaly	19%
		Diarrhea	13%
		Lipomas	13%
		Cushing's syndrome	2%
		Hyperthyroidism	2%

D'après WALSH (35)
(Disease a Month)

RÉFÉRENCES	NOMBRE de cas	PANCRÉAS non β	β PANCRÉAS	PARATHYROÏDE	THYROÏDE	CORTICO-surrénale	HYPOPHYSE	TROUBLES (**) digestifs	CARACTÈRE familial
JIS (6)	5	3	1	5	2	2	4		+ [2]
N (9)	1	1		1	1			Diarrhée.	+
WSKI (18)	3	2		3		1	1	UGD [1] Diarrhée [1]	+
	29 (*)	3	12	23	2	4	11	UGD [10]	
	72 (*)	49	8	10	3	6	1	UGD [60] Diarrhée [16]	
	24 (*)	24		2		1		UGD [12] Diarrhée [24]	
R (30)	1		1					Carcinoïde.	
MAN (31)	1		Multiple.	Multiple.			1		
ON (47)	1	Multiple.				1			
ON (33)	2	2	1					Diarrhée.	+
ENGA (37)	26	13 { 9 adénomes 4 carcinomes		11	2	2	1	Diarrhée [10] Mal. Ménétrier [7]	+ [13]
			13 { 6 adénomes 7 carcinomes	5	2	2	2	Diarrhée [2]	+ [9]
D (42)	1		1	1			1		
US (44)	2	2	1					UGD [2]	+
ER (51)	2	2	1					UGD [1] Diarrhée [1]	+
AGER (63)	7	6	2	5	1	2	3	UGD [6]	+ [2]
IDT (64)	1		1					Carcinoïde.	
IDT (65)	7	3	2	4	1		1	UGD [3]	+
ERSLUYS (73) ...	1		1					Carcinoïde.	

(*) Revue de la littérature.

(**) UGD = ulcère gastro-duodénal.

LEAU VI : Atteinte des différentes glandes endocrines dans les observations de la littérature (d'après ASSAU, TCHOBROUTSKY et DEROT (36)

- D'où la richesse symptomatologique qui peut être retrouvée chez un même malade et qui est donc si différente d'un malade à l'autre.

Les syndromes les plus fréquemment retrouvés sont:

- les ulcères peptiques 59 %
- l'hypoglycémie 26 %
- l'acromégalie 16 %

La symptomatologie initiale la plus fréquemment retrouvée :

- le syndrome ulcéreux 42 % des cas
- l'hypoglycémie 20 % -
- l'hyperparathyroïdisme 18 % -
- l'atteinte hypophysaire 15 % -

D'autres tissus peuvent être touchés :

- tissu adipeux à type de lipomes
- glande à mucus de l'estomac : maladie de MENETRIER (37)

Devant une symptomatologie évoquant une atteinte bi ou pluri-glandulaire, il faut donc toujours penser à rechercher une éventuelle incidence familiale.

C'est WERMER (34) qui, le premier, pensa que la maladie pouvait se transmettre par l'intermédiaire d'un gène autosomique dominant à haut degré de pénétrance.

III - LES DIVERSES LOCALISATIONS PATHOLOGIQUES

A - Adénomatose polyendocrinienne et parathyroïdes

C'est l'atteinte la plus fréquente: 87,5 % des cas, ce qui peut étonner, vu la rareté des hyperparathyroïdismes dits primaires, mais ce qui élimine toute coïncidence éventuelle.

a) clinique

La maladie met longtemps à s'extérioriser. Elle ne donne aucun signe clinique dans 70% des cas. Sinon on peut trouver :

- une ostéite fibro-kystique,
- une symptomatologie rénale : depuis la simple colique néphrétique jusqu'à la néphro-calcinose.
- des troubles digestifs : diarrhée, douleurs...
- d'exceptionnelles crises aiguës d'hypercalcémie.

b) biologie - Il y a :

- hypercalcémie avec phosphatémie diminuée,
- hypercalciurie et hyperphosphaturie,
- augmentation des phosphatases alcalines.

c) anatomie pathologique

la prolifération peut atteindre plusieurs parathyroïdes. On peut trouver :

- hyperplasie simple ou nodulaire ou adénomateuse
- adénome vrai (dans 90 % des cas environ).

Ce sont surtout les cellules principales qui sont atteintes, ces lésions sont très rarement malignes.

d) Discussion diagnostique

Le diagnostic d'hyperparathyroïdisme primaire entrant dans le cadre d'une adénomatose polyendocrinienne peut être rendu difficile dans certains cas :

- car on peut trouver une hypercalcémie en cas de thyrotoxicose et en cas d'adénome hypophysaire avec sécrétion excessive de STH. (d'après BAXTER et BONDY (38)).

- l'hypercalcémie peut être masquée :

. en cas de défaut d'absorption intestinale de calcium
. en cas d'élimination trop importante (diarrhée)
. par une pancréatite
. ou un syndrome de ZOLLINGER ELLISON très souvent associé à l'adénomatose polyendocrinienne
. par une hypersécrétion de glucagon ou de thyrocalcitonine d'après FORSTER (39), PALOYAN (40) et HARPER).

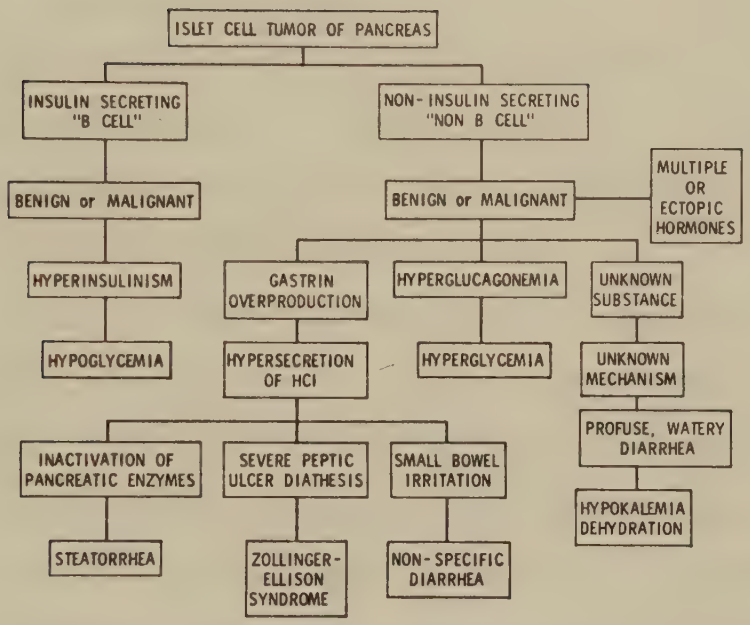
Quant à la distinction entre hyperparathyroïdisme primaire et secondaire, elle ne pose pas de problème majeur dans la mesure où dans l'hyperparathyroïdisme secondaire c'est l'hypocalcémie qui est responsable de l'augmentation de la sécrétion hormonale.

Le meilleur critère biologique est certainement le dosage de la parathormone plasmatique qui permet d'éliminer la sécrétion ectopique paranéoplasique d'une même substance et parfois de distinguer entre hyperplasie et adénome.

B - Adénomatose polyendocrinienne et pancréas

Sa fréquence est très importante également : 84% des cas. Il ne peut s'agir donc d'une coïncidence fortuite. Plusieurs catégories cellulaires peuvent donc être atteintes dans les ilots de Langerhans (cf. tableau VII).

Les troubles principaux retrouvés seront soit à dominance digestive (diarrhée+ulcères = Z E) ou hypoglycémique selon que la tumeur sera de nature β ou non β (voire les 2).



Classification of islet cell tumors. (Adapted from Matsumoto, K. K., *et al.*: Gastroenterology 50:231, 1966.)

Tableau VII : Classification des différentes proliférations cellulaires au niveau du pancréas (d'après Matsumoto) (41)

1 - Symptomatologie digestive

Elle représente 45 % parmi les signes révélateurs de l'adénomatose polyendocrinienne.

Elle est retrouvée dans 61,5 % des adénomatoses polyendocriniennes et 73,2 % des adénomatoses polyendocriniennes avec atteinte pancréatique (CROISIER et coll.) (26).

A - Ulcères peptiques

La fréquence (59 à 70%) avec laquelle ils se retrouvent dans ce syndrome a pu faire parler d'un "complexe adénomatose polyendocrinienne - ulcères peptiques" (d'après BALLARD, FRAME et HARTSOCK (42).

Nous les avons décrits dans le chapitre du syndrome de ZOLLINGER et ELLISON; ils sont caractérisés par leur siège plus souvent duodénaux que gastriques, fréquemment de localisation atypique (bas-oesophage, deuxième duodénum, angle duodéno-jéjunal), leur caractère multiple, rebelles aux traitements médicaux classiques, avec hypersécrétion gastrique acide considérable, leur association à une tumeur pancréatique le plus souvent maligne constituée de cellules A_1 non - β essentiellement.

Discussion diagnostique

a) Il existe une fréquence accrue d'ulcères digestifs au cours - des tumeurs carcinoïdes (LEMMER) (43)
- des tumeurs hypophysaires (ROTH et VILLARDELL)(44)
- de l'acromégalie (ROBERT et PHILLIPS) (45)
- des hypercortisolismes (SWAN et STEPHENSON) (46)

(Ces maladies sont fréquentes dans l'adénomatose polyendocrinienne, mais dans leur forme isolée, la sécrétion acide n'a jamais atteint celle que l'on retrouve par exemple dans le syndrome de ZOLLINGER ELLISON)

- de l'hyperparathyroïdisme primaire, maladie qui est bien connue pour son rôle ulcérogène sur la muqueuse gastrique.

- de l'hypercalcémie aiguë.

Cependant, il faut bien noter que la non-guérison d'ulcères que l'on aurait rattachée à tort à un hyperparathyroïdisme et qui aurait donc entraîné une parathyroïdectomie sans succès doit évoquer la possibilité de l'association avec un syndrome de ZOLLINGER ELLISON.

b) Des travaux ont permis de mettre en évidence un pouvoir gastro-sécrétagogue dans le sang et les urines dans quelques cas d'adénomatose polyendocrinienne ce qui est un fait important qui mérite d'être souligné. (d'après LAI) (47).

c) Cependant, si l'hypergastrinisme d'origine pancréatique est la cause fondamentale des ulcères peptiques de l'adénomatose polyendocrinienne, il n'exclut pas cependant le rôle de certains facteurs associés (CROISIER et AZERAD) (26) : hyperparathyroïdisme avec hypercalcémie, hyperinsulinisme, hyperglucagonisme, hypoglycémie avec hypertonie vagale.

d) On peut également envisager de tenir compte de certaines anomalies génétiques de la muqueuse gastrique (notamment des cellules pariétales qui sont hyperplasiées dans la maladie de MENETRIER), surtout au niveau fundique où la réponse acide

de l'estomac est fonction de sa richesse cellulaire de base.

e) Etant donné la fréquence - 20 à 30 % selon certains auteurs, 50 % selon d'autres - de l'association entre un syndrome de ZOLLINGER ELLISON et d'une autre atteinte glandulaire, la prudence impose donc de rechercher, de façon soignée dans l'avenir, chez tous les collatéraux d'un malade atteint de cette affection, un hypergastrinisme ou des signes d'atteinte endocrinienne autre.

C'est ce qu'a fait notamment MERCADIER et coll. (48) au cours d'une observation à propos d'un de ses malades atteint d'un syndrome de ZOLLINGER ELLISON sans ulcère où le caractère familial est tout à fait évident sur le tableau généalogique qui est reproduit (cf. tableau VIII).

B - La diarrhée

Fréquemment retrouvée au cours du syndrome de WERMER, elle représente 3 % des signes révélateurs.

Mais il faut ici distinguer plusieurs types de diarrhées endocriniennes; il existe en effet multiples endocrinopathies responsables de diarrhées. Nous allons tâcher de les envisager au cours de ce chapitre car leur ressemblance peut souvent faire errer le diagnostic comme dans le cas clinique présenté en début de cet ouvrage où étaient associés une hyperthyroïdie (facteur fréquent de diarrhée) et le syndrome de ZOLLINGER ELLISON qui avait été masqué par la première affection.

1°- La diarrhée du syndrome de ZOLLINGER ELLISON

Nous commencerons par elle, puisqu'elle nous occupe au premier chef. Nous avons déjà vu ses caractères: elle peut être soit modérée, soit majeure, elle est diurne, souvent nocturne, sans caractère dysentérique, évoluant par poussées avec des rémissions, du moins au début, calmée par l'aspiration du liquide d'hypersécrétion gastrique. C'est l'hyperproduction du chyme gastrique acide abondant et concentré qui serait responsable de l'irritation de la muqueuse intestinale; d'autre part, cette hyper-acidité intestinale inhiberait la lipase pancréatique; ce qui explique la stéatorrhée presque toujours présente dans ce type de diarrhée.

2°- La diarrhée du cancer médullaire de la thyroïde

Il s'agit d'une diarrhée motrice (COSTE) (49)

A l'examen radiologique digestif, on peut d'ailleurs constater une rapidité extraordinaire du transit. D'autre part, cette diarrhée a bien pour origine la tumeur elle-même puisque l'ablation du cancer fait cesser la diarrhée immédiatement. La substance responsable de la diarrhée au cours de cette affection n'est pas encore bien connue. Il pourrait s'agir de la calcitonine, mais l'action digestive de cette hormone n'est pas encore tout à fait prouvée. On a pensé à des peptides vaso-actifs du type kallikrine ou bradykinine. Récemment, on aurait démontré la sécrétion par la tumeur de prostaglandines qui sont des acides gras à action très puissante sur les muscles lisses de l'intestin ou des vaisseaux.

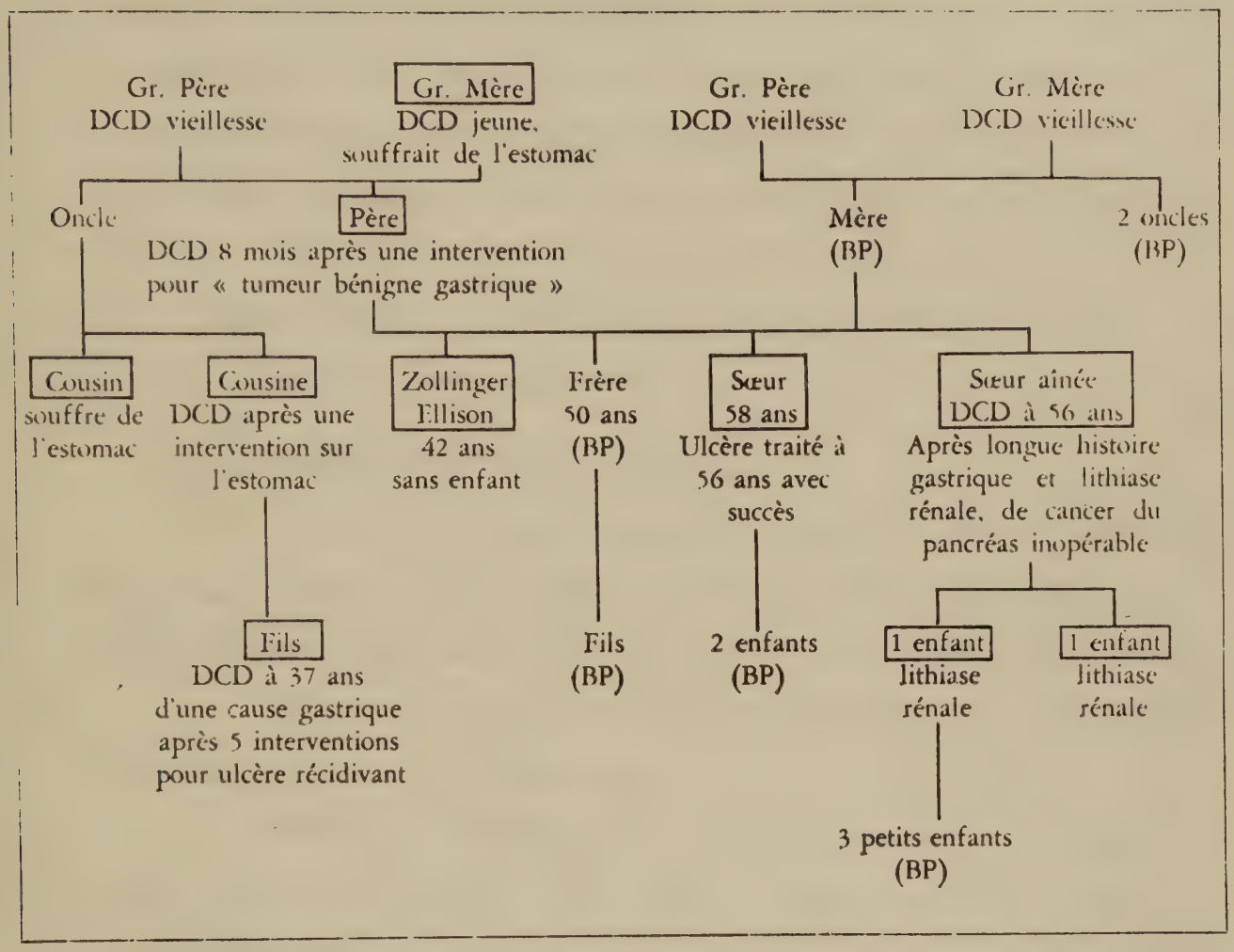


Tableau VIII ; Tableau d'une maladie familiale (d'après Mercadier et Call) (48)

Il est intéressant dans ce type de tumeur de constater :

- qu'il existe une certaine parenté avec le syndrome carcinoïdien et les tumeurs carcinoïdes, car à côté de la diarrhée on retrouve flush, télangiectasies et taux élevé de 5-HIAA.
- que l'association d'un phéochromocytome au cancer médullaire est fréquente, et que ces phéochromocytomes sont particuliers, car souvent bilatéraux et récidivants.
- l'association avec des éléments cutanés rappelant ceux de la maladie de Recklinghausen.

3°- La diarrhée des carcinoïdes

Ce sont des tumeurs siégeant sur des organes dérivés embryologiquement de l'intestin primitif. Elles sont dues au développement anarchique des cellules de KULCHINSKI et MASSON.

Là aussi, il s'agit d'une diarrhée motrice avec accélération du transit intestinal.

C'est la sérotonine qui est responsable de cette diarrhée. Elle a une action nette entéromotrice. Quant au flush qui accompagne la diarrhée, c'est la kallicréine qui en serait responsable, précurseur et activateur de la bradykinine aux facultés vasomotrices bien connues.

4°- La diarrhée au cours du syndrome de WERMER et MORRISSON (50) ou "syndrome de diarrhée acqueuse et hypokaliemie avec tumeur pancréatique" ou WDHA syndrome (syndrome of watery diarrhea, hypokaliema and achlorhydria).

Les malades atteints de cette affection ont des diarrhées aqueuses extrêmement abondantes avec une déperdition

hydroélectrolytique fantastique, responsable d'une hypokaliémie considérable, qui, elle-même, peut entraîner des accès de paralysie des membres ou à la longue une néphropathie souvent responsable de la mort des patients.

Nous développerons un peu plus ce type de diarrhée, car elle s'apparente étrangement au syndrome de ZOLLINGER ELLISON.

a) la diarrhée

C'est le maître-symptome; on a parlé de "choléra pancréatique", aqueux, simulant l'urine, très abondante (atteignant jusqu'à 12 litres/jour), avec stéatorrhée rare et discrète. Quant au transit intestinal, il peut être normal ou accéléré. Cette diarrhée résiste à toutes les thérapeutiques usuelles. Elle s'accompagne d'hypokaliémie non corrigeable par le simple apport oral de potassium.

b) Autres signes

- la sécrétion gastrique est normale ou abaissée en volume. Il n'y a pas d'hypersécrétion gastrique acide à l'opposé du syndrome de ZOLLINGER ELLISON (fait fondamental).
- il n'existe pas d'ulcère digestif
- l'état général est très altéré : asthénie, amaigrissement, hypotension, deshydratation, soif, acidose métabolique,
- on a pu également retrouver :
  - une hypercalcémie: dans 4 cas (BROWN) (par hyperparathyroïdisme)
  - une hypophosphorémie: dans 3 cas
  - une diminution de la tolérance glucidique : dans 4 cas (MATSUMOTO) (41).

c) enfin il existe une tumeur pancréatique :

- elle est insulaire à cellules non -β
  (comme dans le syndrome de ZOLLINGER ELLISON)
- aussi souvent bénigne que maligne
- de taille variable, de localisation variable,
- à type d'hyperplasie ou d'adénome.

Un cas a été décrit de syndrome WDHA au cours d'une adénomatose polyendocrinienne associant

un adénome pancréatique bénin
avec un adénome parathyroïdien
et une hyperplasie parathyroïdienne.

d) l'ablation de la tumeur entraîne un arrêt instantané de la diarrhée (sur la table d'opération) et amélioration de l'état général.

e) en conclusion :

- la diarrhée n'est pas due comme dans le syndrome de ZOLLINGER ELLISON au passage dans l'intestin d'un liquide gastrique hyperacide.
- mais elle est en relation directe avec la tumeur pancréatique et sous sa dépendance directe, puisque sa reprise a fait découvrir des métastases dans deux cas.
(ESPINER (52) et celui de GOULON (11) et BAGUET).
- cependant on a remarqué en traitant ces malades par la corticothérapie, du fait de la gravité de leur état, que leurs sécrétions gastriques, de normales ou souvent basses ou nulles, devenaient extrêmement abondantes et très acides, et on aboutissait ainsi avec de faibles doses de corticothérapie à

produire une intolérance médicamenteuse sévère, pouvant aller jusqu'à des ulcères. Par ce traitement, on faisait donc rapprocher cette tumeur avec la tumeur de ZOLLINGER ELLISON.

- Enfin on n'a jamais découvert de gastrine.

Il pourrait s'agir, comme on l'a proposé récemment, de sécrétine.

5°- Les diarrhées des autres endocrinopathies

Elles sont le plus souvent motrices et se rencontrent volontiers dans la maladie de Basedow et l'adénome toxique de Plumer.

2-Les troubles de la glycorégulation

Dans cette atteinte, on distinguera les hypoglycémies spontanées et les troubles à type d'hyperglycémie.

a) Les hypoglycémies spontanées.

1 - Fréquence :

44 observations en témoignent soit 30 % des cas environ et le plus souvent ces hypoglycémies sont inaugurales de la maladie.

2 - Clinique et biologie :

C'est le tableau clinique de l'adénome langerhansien se produisant le matin à jeun, aggravé par le jeûne, allant de la simple agitation au coma, réagissant spectaculairement à l'administration de glucose. Le diagnostic est confirmé par les dosages de l'insuline plasmatique.

3 - Etude anatomopathologique :

Il s'agit d'une atteinte tumorale à cellules β insulino-sécrétantes.

Dans 92% des cas elle est multifocale

21% - - - maligne (d'après LAURENT)

4 - Discussion dianostique

. affirmation de la nature organique de l'hyperinsulinisme par tumeur pancréatique.

Le dosage de l'insuline plasmatique par la méthode radioimmunologique de YALOW et BERSON (5) est un test fidèle de certitude, mais il doit être effectué lors des malaises et n'est évocateur qu'en présence d'un chiffre élevé par rapport à la glycémie qui lui correspond.

On peut également utiliser avec profit les épreuves de stimulation au tolbutamide ou au glucagon.

. On pourrait envisager l'hypothèse d'un insulinome dont les symptomes seraient cachés par un diabète associé. En fait cette association est exceptionnelle (WERMER).

5 - Quant au traitement, la dissémination des foyers dans tout le pancréas rend difficile toute thérapeutique étant donné les dangers de la pancréatectomie totale. Le pronostic est cependant meilleur depuis l'emploi d'inhibiteurs de la sécrétion d'insuline type diazoxide.

b) les différents types d'hyperglycémies

. l'existence d'un diabète vrai associé à une adénomatose polyendocrinienne n'a pas encore été parfaitement défini

. par contre, il peut exister très souvent un hyperinsulinisme réactionnel, celui-ci disparait après traitement de l'affection primaire.

. quant aux tumeurs ou hyperplasies langerhansiennes à

cellules A_2, sécrétant du glucagon, celles-ci sont beaucoup plus rares (glucagonomes décrites par Mac GRAVAN et UNGER)(53).

. enfin l'on a cité des cas non rares de pancréatite associée aussi bien aiguë que chronique.

NB - dans la très complète observation clinique rapportée par CROISIER, AZERAD et LUBETZKI (26), à propos d'une malade atteinte d'adénomatose polyendocrinienne avec un riche cortège symptomatologique, il existait un processus expansif touchant 3 catégories de cellules langerhansiennes distinctes :

- une prolifération de cellules A_1= syndrome de ZOLLINGER ELLISON
- une prolifération de cellules A_2= six adénomes découverts à l'étude de la pièce opératoire.
- une prolifération de cellules β = insulinome.

C - Adénomatose polyendocrinienne et hypophyse

Parmi les hyperpituitarismes, révélateurs du syndrome de WERMER, dans 15 % des cas, l'acromégalie est le plus souvent en cause : en plus des troubles propres à la sécrétion excessive de STH, celle-ci entraîne des signes tumoraux à type de céphalées, anomalies du champ visuel et modifications de la selle turcique.

Dans 2 % des atteintes pituitaires, ce sont les cellules lactotropes qui sont en cause avec un syndrome de galactorrhée.

NB - FROMANTIN (54) rapporte l'observation d'une jeune femme qui a présenté à 7 ans d'intervalle, trois localisations d'adénomatose polyendocrinienne, successivement :

- tumeur hypophysaire responsable d'un syndrome de CHIARI - FROMMEL (aménorrhée - galactorrhée, prise de poids, baisse de la libido).
- adénome parathyroïdien découvert au stade biologique
- adénome ✗ langerhansien, le syndrome de ZOLLINGER ELLISON étant découvert à l'occasion d'une perforation d'ulcère.

Dans cette observation, l'étude des antécédents familiaux révèle l'existence, chez deux soeurs de la malade, d'une aménorrhée et, chez l'une d'entre elles, d'une galactorrhée apparues dans le post-partum d'une première grossesse.

Là encore le processus expansif peut intéresser plusieurs lignées cellulaires différentes avec comme traduction des hyperplasies, des adénomes, des tumeurs malignes, des kystes.

D - Adénomatose polyendocrinienne et thyroïde

Elle a été relevée 45 fois, soit 26,6 % des cas, avec comme répartition :

- adénome solitaire:	18 fois
- hyperplasie diffuse ou nodulaire ou adénomateuse	19 fois
- kyste	1 fois
- cancer	5 fois
- thyroïdite de Hashimoto :	2 fois

Il n'y a thyrotoxicose que dans 13% des atteintes thyroïdiennes.

Cependant, comme le souligne CROISIER (26) "l'extrême banalité de la pathologie thyroïdienne dans une population générale, ne permet pas d'exclure la simple coïncidence".

Dans une observation rare, associant adénomatose

poly-endocrinienne et hyperthyroïdie, LAMBERG a relevé une augmentation parallèle de la TSH plasmatique.

E - Adénomatose polyendocrinienne et cortex surrénal

Une adénomatose de la cortico-surrénale s'observe deux fois sur cinq, mais elle entraîne rarement des signes d'hypercorticisme. (Cushing, virilisme, hirsutisme, puberté précoce).

F - Autres localisations endocriniennes

a) l'atteinte gonadique est exceptionnelle : elle n'a été relevée que deux fois.

b) les carcinoïdes : ils ont été relevés 9 fois soit 53% des cas, Cela est d'autant plus intéressant qu'il existe des ressemblances architecturales entre tumeurs du pancréas à cellules A_1 et carcinoïdes. Il s'agit dans les deux cas de cellules argentaffines. (Nous en reparlerons plus loin). Les observations associant carcinoïde et Zollinger Ellison sont en effet en augmentation.

G - Adénomatose polyendocrinienne et localisations extra-endocriniennes: deux associations méritent l'attention.

1/ Adénomatose polyendocrinienne et lipomes

Ils ont été signalés dans 10 observations.

2/ Adénomatose et maladie de MENETRIER : 5 cas.

Il s'agit d'une polypose gastrique à cellules mucoïdes. Dans cette maladie on trouve d'ailleurs 15% d'atteintes endocriniennes.

PATHOGENIE DE L'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE

ESSAI D'EXPLICATION DE L'ETIOLOGIE, DE LA PATHOGENIE ET DES MECANISMES D'ACTION DE L'ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE

En fait, on sait assez peu de choses de cette affection qui apparait donc diffuse du point de vue symptomatologique, mis à part son caractère familial et héréditaire.

1 - Caractère familial et héréditaire du syndrome de WERMER

Elle est certaine dans 50% des cas environ. Dans l'autre moitié des cas, soit elle n'a pas été retrouvée, soit elle n'a pas été étudiée.

C'est WERMER, le premier, qui a émis l'hypothèse, selon laquelle la maladie se transmettait par un seul gène surtout et cela de façon autosomique et dominant avec un haut degré de pénétrance.

Actuellement c'est l'hypothèse la plus probable, corroborée par un grand nombre d'autres observations.

Preuves de ce type de transmission

- le malade étudié a dans sa famille un parent qui souffre de la même affection.
- les enfants du malade (supposé marié à un individu non atteint) sont atteints dans la proportion de 50%: il y a à peu près, donc, autant d'enfants atteints, que d'enfants en bonne santé.
- si ces enfants normaux se marient avec des sujets également

normaux, la descendance est totalement indemne.
(cf. tableau VIII).
Le mode de la transmission génétique est donc dominant.

L'affection n'est donc pas liée au sexe, touchant aussi bien le sexe masculin que le sexe féminin, autosomique par conséquent; le fait également qu'elle puisse être décelée au cours de plusieurs générations confirme donc le haut degré de pénétrance de l'anomalie génétique.

Remarque 1 :

On inclut dans l'atteinte des collatéraux, non seulement le syndrome de WERMER typique (adénomatose polyendocrinienne), mais également les endocrinopathies monoglandulaires (car celles-ci peuvent fort bien être potentiellement polyglandulaires, les atteintes touchant les autres organes endocrines pouvant ne se révéler qu'ultérieurement).

Remarque II :

Il est intéressant de noter que la transmission de l'hyperparathyroïdisme primaire pur est également autosomique et dominante.

Remarque III :

Les différentes localisations endocriniennes paraissent se répartir au hasard parmi les différents membres d'une même famille, certains présentant une polyadénomatose véritable, cependant que d'autres sont atteints d'un adénome endocrinien isolé.

Remarque IV :

On a pu décrire quelques rares cas d'adénomatose

polyendocrinienne, sans aucun substratum familial; s'agit-il de cas "sporadiques"? s'agit-il d'une coexistence fortuite ?

2 - Nature de l'anomalie génétique

Elle n'a pas pu être expliquée jusqu'à présent. La recherche d'une anomalie, effectuée dans un cas, s'est révélée négative.

Expérimentalement, l'irradiation de rats en parabiose, induit avec fréquence phéochromocytomes et tumeurs polyendocriniennes.

3 - Mécanisme reliant l'anomalie génétique et la prolifération polyglandulaire

Il est très mal connu, car en effet on explique mal comment se répartit l'atteinte chez un même malade et chez différents malades au sein d'une même famille. Pourquoi certaines glandes sont-elles touchées et pas d'autres ?

Un fait est certain: l'atteinte est purement endocrine. Cependant on ignore encore à quel niveau de la division cellulaire se situe l'anomalie.

Trois localisations sont préférentielles: les parathyroïdes d'abord -nous l'avons déjà vu- puis le pancréas, enfin l'hypophyse.

On pourrait en effet penser que la maladie touche une glande en premier et que celle-ci est responsable des atteintes secondaires des autres glandes.

Mais par quel mécanisme ?

A - Théorie de VANCE (55)

Dans le cas du pancréas: son hyperplasie pourrait être secondairement la cause de l'hyperparathyroïdisme selon la

séquence suivante: l'hyperglucagonie entraînerait une hypocalcémie, d'où hyperparathyroïdisme réactionnel avec hypercalcémie.

Il pourrait par ailleurs agir sur l'hypophyse par l'intermédiaire du stimulus que constitue l'hypoglycémie hyperinsulinique.

Cependant cette théorie est restrictive et ne peut s'appliquer à toutes les formes d'adénomatose polyendocrinienne (car l'hypoglycémie, tout comme l'hyperglucagonisme, ne sont pas constants).

B - dans le cas des parathyroïdes

On sait que l'élévation du calcium plasmatique provoque une augmentation du tonus vagal, lui-même stimulant de certains principes hormonaux digestifs: mais la réaction normale est à la rigueur l'hyperplasie, jamais le processus tumoral (comme dans le syndrome de ZOLLINGER ELLISON).

On ne peut donc guère retenir cette hypothèse.

C - dans le cas de l'hypophyse

Il n'est pas interdit de penser que l'hypothalamus puisse agir sur l'hypophyse (cf. WADELL) (56).

Mais jusqu'à présent l'examen anatomopathologique de cet organe s'est toujours révélé normal.

D'autre part, on sait fort bien que l'hypophyse n'a aucune action sur le pancréas et les parathyroïdes de type feed-back ou autre.

Malgré tout on constate que lorsqu'il existe une atteinte hypophysaire :
- la thyroïde est touchée dans 51% des cas,

- la cortico-surrénale dans 56% des cas,
- les gonades dans 33% des cas.

(d'après CROISIER et coll) (26).

4 - En conclusion

Actuellement, il semblerait bien que c'est à la théorie de WERMER, qui confère à l'anomalie génétique un caractère pléiotropique, que se rallient la plupart des auteurs.

L'atteinte serait donc polyglandulaire et latente, certains phénomènes d'interrelations de type hormonal encore non élucidés, favorisant l'apparition de la symptomatologie sur telle ou telle glande.

Remarque I :

Cette hypothèse expliquerait l'atteinte simultanée du pancréas, des parathyroïdes et de l'hypophyse qui, du point de vue embroylogique, se différencient au même moment.

Remarque II :

Les cellules qui sont à l'origine de ces tumeurs sont des cellules à potentialité sécrétoire multiple, selon leur siège. Parmi ces cellules à l'origine de ces processus tumoraux, les mieux connues sont les cellules de KULCHISKI MASSON et les cellules parafolliculaires du corps thyroïde. Ces cellules pourraient dériver d'un système cellulaire particulier, décrit il y a environ 20 ans par un pathologiste allemand du nom de FEYRTER (57) sous le nom de "Système endocrinien périphérique diffus": il serait représenté par la dispersion dans un très grand nombre d'organes de cellules sécrétrices ayant souvent des caractères d'argyrophilie ou

d'argentophilie et dont le système entérochromaffine fait partie. La diffusion de ce système endocrinien dans de nombreux organes pourrait expliquer la survenue dans des organes très variés de processus tumoraux susceptibles de multiples sécrétions.

Il semblerait donc que les cellules argentaffines sont moins différenciées qu'on ne le pense et ont donc pour cela un potentiel endocrinien plus varié et plus important. Cela semble en effet se confirmer, depuis que l'on a impliqué les carcinoïdes dans la production non seulement de la sérotonine et de ses précurseurs, mais aussi

de l'insuline
du glucagon
de la gastrine
de l'ACTH, de la MSH
des cathécolamines
de la kalikréine
de la bradykinine et autres kinines
de l'histamine
de l'ADH
et de la sécrétine (cf. RUDOLF) (60)

La production de multiples substances endocrines par les cellules argentaffines de tumeurs, indique donc que ces cellules issues de la crête neurale ont un potentiel endocrine très polymorphe et sont capables de produire des hormones représentatives de plusieurs glandes, notamment du tractus digestif.

<u>En microscopie optique</u> traditionnelle, on peut confondre facilement les cellules des cancers médullaires de la thyroïde et les cellules de certains sarcomes et carcinoïdes (cf. IBAÑEZ) (59).

En microscopie électronique on trouve d'énormes ressemblances entre cellules des cancers médullaires de la thyroïde et cellules des carcinoïdes. (cf. BRAUNSTEIN) (58).

Ce mode de prolifération concorderait donc avec le caractère pléiotropique de l'anomalie génétique : ce caractère pléiotropique a d'ailleurs déjà été évoqué et admis pour la polypose colique familiale et la sclérose tubéreuse.

Au total la théorie pléiotropique de WERMER reste donc actuellement l'hypothèse la plus intéressante et la plus vraisemblable.

- - -

CONDUITE A TENIR EN PRESENCE D'UNE

ADENOMATOSE POLYENDOCRINIENNE POSSIBLE

ET

CONCLUSION

I - CHEZ NOTRE MALADE, le problème est donc de savoir si son cas entre dans le cadre de l'adénomatose polyendocrinienne ou s'il ne s'agit que d'une simple coïncidence.

Nous sommes génés sur deux points pour affirmer l'adénomatose polyendocrinienne car :

1°- une enquête familiale n'a pas été entreprise.

2°- l'autopsie n'a pu être effectuée.

Ce qui est certain :

1°- c'est qu'il existait un syndrome de ZOLLINGER typique avec : syndrome ulcéreux + vomissements et diarrhée + tumeur pancréatique typique (nésidioblastome) durant depuis 3 ans (mais évoluant certainement depuis plus longtemps de façon asymptomatique).

2°- c'est qu'il existait une endocrinopathie associée à type de goître hétérogène multinodulaire simple connu depuis 1943, donc on peut penser non évolutif (sans thyrotoxicose).

Or, nous savons que le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON est présent dans l'adénomatose polyendocrinienne dans 20 à 30% des cas associé à une autre endocrinopathie.

Quant à l'atteinte thyroïdienne sa fréquence dans l'adénomatose polyendocrinienne est de 26% et nous avons vu que la thyrotoxicose ne se voit que dans 13 % des cas .

Par contre, nous l'avons déjà souligné, l'extrême banalité de la pathologie thyroïdienne dans une population générale ne permet pas d'exclure la simple coïncidence.

En l'absence d'atteinte d'autres glandes endocrines

(qu'aurait pu nous révéler l'autopsie si celle-ci avait pu être pratiquée) il nous est donc difficile de conclure; cependant la possibilité d'une adénomatose polyendocrinienne n'est donc nullement à rejeter.

II - QUELLE ATTITUDE FAUT-IL DONC AVOIR, à l'avenir, devant la suspicion possible d'une adénomatose polyendocrinienne en face de l'atteinte simultanée de deux glandes endocrines ,

1°- d'abord ne pas prêcher à l'excès et ne pas voir dans toute symptomatologie mineure endocrinienne une forme "fruste" d'adénomatose polyendocrinienne (par exemple transformer un ulcère de l'estomac un tant soit peu rebelle au traitement en syndrome de ZOLLINGER ELLISON).

2°- ensuite, tenir compte de la fréquence des localisations préférentielles relevées au cours de l'adénomatose polyendocrinienne afin de ne pas se lancer inconsidérément dans une multitude d'examens complémentaires.

3°- à l'inverse, devant une symptomatologie associant deux atteintes endocrines un peu atypiques ou une atteinte du type adénomatose polyendocrinienne - ulcère peptique, toujours penser à un syndrome de WERMER possible sous-jacent.

La prudence impose donc :

a) de faire un interrogatoire très soigné avec, si possible (mais ce n'est pas toujours facile), une enquête familiale en recherchant chez tous les collatéraux du malade, un signe d'atteinte endocrinienne du même type ou autre, des antécédents ulcéreux, voire un hypergastrinisme.

b) d'explorer tant du point de vue clinique que biologique les autres glandes endocrines

et le cadre gastro-duodéno-pancréatique, avec attention, même sans symptomatologie évocatrice.

c) en cas d'acte chirurgical imposé par l'état clinique

1°- faire pratiquer une exploration consciencieuse des glandes de voisinage par le chirurgien.
(exemple : repérer la présence d'un éventuel adénome thyroïdien lors d'une intervention sur les parathyroïdes).

2°- de compléter l'acte chirurgical par une étude anatomo-pathologique très soigneuse des pièces opératoires (avec, si possible, une étude histochimique et microscopie électronique).

d) enfin en cas de décès, faire pratiquer -dans la mesure du possible, là encore- une autopsie détaillée centrée sur l'ensemble des glandes endocrines.

Si, dans l'ensemble, toutes ces mesures peuvent paraître de pratique courante en matière hospitalière, dans la pratique, elles ne sont pas toutes faciles à réaliser.

Cependant, c'est dans une attitude diagnostique rigoureuse que l'on pourra espérer le dépistage rapide du syndrome, l'obtention d'une meilleure connaissance de son étiologie et de ses mécanismes d'action grâce à une étude biologique et histochimique plus sériée, la recherche précoce d'autres atteintes dans une même famille par l'établissement d'une carte génétique, enfin et surtout, la pratique d'une thérapeutique de moins en moins chirurgicale et mutilante.

- - - - -

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES DES AUTEURS CITÉS

(1) - ZOLLINGER AND ELLISON

Primary peptic ulcerations of jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.
Ann. Surgery 1955, 142, 709.

(2) - GREGORY RA and TRACY H.J.

A note on the nature of the gastrin like stimulant present in ZOLLINGER ELLISON tumors.

Gut 5 : 115, 1964.

(3) - YALOW RS and BERSON SA :

Dynamics of insulin secretion in hypoglycemia

Diabetes 14 : 341, 1965

(4) - GREGORY RA :

Memorial lecture : the isolation and chemistry of gastrin.

Gastroenterology 51 : 953, 1966.

(5) - YALOW RS and BERSON SA :

Editorial : plasma insulin in man

American J. Med. 29, 1 1960.

(6) - BONFILS S :

Le syndrome de ZOLLINGER ELLISON. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Rev. Prat. 19, 1969 : 2931 - 2937

(7) - ELLISON EH and WILSON SD :

The ZOLLINGER ELLISON syndrome : reappraisal and evaluation of 260 registered cases.

Ann. Surg. 1964, 160 = 512 - 530.

(8) - BONFILS :

Aspects récents du syndrome de ZOLLINGER ELLISON.

Bruxelles Medical 50-12 Déc. 1970.
1087 - 1096.

(9) - LAMBLING, BADER, BERNIER et coll :

L'hypersécrétion chlorhydropeptique de l'estomac dans le syndrome de ZOLLINGER ELLISON.
Sa place dans le cadre des hyperchlorhydries.

Arch. Mal. App. Dig. 51, 4 avril 62, 263.

(10)- BENATRE A. et BERTRAND J, BILLARD J, BRIZON J. et JOHARD P :

A propos de trois cas de syndrome de ZOLLINGER ELLISON.

Revue Franc. Gastro-Enterol.

(31) 1967, 29.

(11)- GOULON M., MERCIER JL, REILLY J. et LAPORTE A :

Carcinome langerhansien responsable d'hypersécrétion gastrique, de diarrhée chronique, d'hypokaliémie sévère avec paralysie et hypoglycémie.

Sem. Hop. Paris, 1960, 36 : 812 - 824.

(12)- BONFILS S. et BADER JP, DUBRASQUET M. et LAMBLING A

Tests biologiques explorant les facteurs gastro-sécrétagogues au cours du syndrome de ZOLLINGER ELLISON. (Corrélation acide-pepsine et pouvoir sécrétagogue urinaire)

Arch. Mal. App. Digest 54 (6) 1965. 647

(13)- MARKS, SELZER, LOUW et BANK.

ZOLLINGER ELLISON syndrome in a BANTU woman, with isolation of gastrin-like substance from the primary and secondary tumors.

Gastro Enterology 1961, 41, 77 - 86.

(14)- AOYAGI T and SUMMERSKILL W H J

Gastric secretion with ulcerogenic islet cell tumor

Arch. Int. Med. 1966, 117 : 667 - 672

(15)- BONFILS, DUBRASQUIER, VATIER, LORTAT-JACOB et LEWIN

Etude de la corrélation "acide-pepsine" sur le suc gastrique humain (K 25). Son intérêt dans l'analyse des commandes sécrétoires.

Arch . Mal. App. Dig. 55 - (11) Nov. 1965, 1056.

(16) - YALOW, BERSON et WALSH :

Radicimmunoassay of gastrin in human plasma and regulation of gastrin secretion.
(sous presse)

(17) - YALOW R.S. and BERSON SA :

Size and charge distinctions between endogenous human plasma gastrin in peripheral blood and heptadecapeptide gastrins.

Gastro - enterology 1970, 58, 609 - 615.

(18) - YALOW and BERSON

Further studies on the nature of immuno-reactive gastrin in human plasma
(sous presse)

(19) - SIRCUS

Evidence for a gastric secretagogue in the circulation and gastric juice of patients with the ZOLLINGER ELLISON syndrome.

Lancet 1964. 54 : 448 - 450.

(20) - BLAIR, KEENLYSIDER, NEWELL, REED and RICHARDSON

Assay of gastrin by means of its gastric stimulating activity

J. Physiol. 1968, 198 : 613.

(21) - THOMSON CG, CLEATOR IGM and SIRCUS W :

Experiences with a rat bio-assay in the diagnosis of the ZOLLINGER ELLISON syndrome.

Gut, 1970, 11 : 409 - 419.

(22) - BADER JP, BONFILS D, LAUDAT Ph, DUBRASQUET M, LAMBLING A :

Le pouvoir sécrétagogue des urines dans le syndrome de ZOLLINGER ELLISON.

Revue int. Hepat. 1966, 16, - 723 - 736.

(23) - Mac GUIGAN

Immuno-chemical studies with synthetic human gastrin

Gastro Enterology, 1968, 54 : 1005 - 1011

(24) - Mac GUIGAN
Immunologic studies of gastrin
N. England J. Med. 1070, 283 = 137 - 142.

(25) - Mac GUIGAN et TRUDEAU

Elevated serum levels of gastrin in ZOLLINGER ELLISON syndrome.

New England - J. Medecine

1968, 278 - 1308 - 1313.

(26) - CROISIER J.C., AZERAD E. et LUBETZKI L :

L'adénomatose polyendocrinienne
A propos d'une observation. Revue de la Littérature

47 = 494 - 525.

Semaine Hop. Paris 1971.

(27) - NEUBURGER. Ph :

Etude des masses cellulaires gastriques pariétales et principales dans deux cas de syndrome de ZOLLINGER ELLISON

Thèse Paris 1969.

(28) - HELLSTROM J :

Hyperparathyroïdism and gastroduodenal ulcer.

Acta. Chir. scand. 1959, 116 : 207 - 221

(29) - HELLSTROM et IVEMARK :

Primary hyperparathyroïdism clinical and structural findings in 138 cases.

Acta. chir. scand. 1962, 1. 294.

(30) - GREGORY, TRACY, FRANCH et SIRCUS :

Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumor in a case of ZOLLINGER ELLISON syndrome.

Lancet, 1, 1960 = 1045

(31) - MARTINI, SCHMIDT, RIECKEN, GOEBELL et DÖLLE

Histochemische und biochemische Untersuchungen an einem Pankreastumor eines Patienten mit ZOLLINGER ELLISON syndrom.

Klini. Wschr. 45 23 1180 - 1188.

1er décembre 1967.

(32) - ERDHEIM :

Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoides, parathyroïdea und hypophysis.

Beitr. path. Anat. 1903, 33, 158.

(33) - ROSSIER, DRESSLER :

Familiare Erkrankung innersekretorischer drusen kombiniert mit ulkuskrankheit

Schweiz, med. Wschr, 1939, 20, 985

(34) - WERMER P.

Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands.

Amer. J. Med. 1954, 16, 363.

(35) - John H. Walsh and Marvin H. Sleisenger :

Clinical syndromes associated with tumors of the pancreas.

Disease a month. Juin 1967.

(36) - ASSAN, TCHOBROUTSKY

Un cas d'adénome beta-langerhansien hypoglycémiant et d'adénomes parathyroïdiens sécrétants. Les polyadénomatoses (Etude de 180 cas).

Presse med. 1968, 76 N° 48 2259.

(37) - MENETRIER :

Des polyadénomatoses gastriques et leurs rapports avec le cancer de l'estomac.

Arch. physiol. Norm. Path. 1888, 1, 32, 236.

(38) - BAXTER et BONDY :

Hypercalcemia of thyrotoxicosis

Ann. intern. Méd. 1966, 65, 429.

(39) - FORSTER :

Calcitonin (thyrocalcitonin)

New. Engl. J. Med. 1968, 279 = 349 - 360

(40) - PALOYAN, LAURENCE, ERNST, WORDSEC, DEININGER, HARPER

Inter-relation ships between parathyroïds and islets of langerhans.

Proc. Soc. exp. Biol. 1966, 25, 1, 495.

(41) - MATSUMOTO, PETER, SCHULTZE, HAKIM et FRANCK
Watery diarrhea and hypokaliema associated with pancreatic islet cell. adenoma.
Gastroenterology 50 = 231, 1966.

(42) - BALLARD, FRAME et HARTSOCK
Familial multiple endocrine adenomapeptic ulcer complex.
Médecine 1964, 43, 481 - 516.

(43) - LEMMER :
Carcinoïd tumors of the stomach
Surgery 1942, 12, 378.

(44) - ROTH and VILLARDELL :
Pituitary adenoma and peptic ulcere disease.
Gastroenterology 1960, 39, 558.

(45) - ROBERT, PHILLIPS and NEZAMIS :
Gastric secretion and ulcer formation after hypophysectomy and administration of somatotrophic hormone.
Amer. J. Dig. Dis. 1966, 11, 546.

(46) - SWAN and STEPHENSON
Lancet 1935, 1, 372.

(47) - LAI :
Studies on gastrin
Gut. 1964, 5, 327 - 333.

(48) - MERCADIER et coll :
A propos d'une observation de syndrome de ZOLLINGER ELLISON sans ulcère.
Semaine Hop. 45e 52 20 déc. 1969.

(49) - COSTE :
Les diarrhées endocriniennes d'origine tumorale
Revue de pathologie comparée de médecine expérimentale.
Juillet - Août 1969 tome 6, 4 : 257.

(50) - WERNER and MORRISON :

Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokaliemia.

Amer J. Med. 1958, 25, 374.

(51) - BROWN and CRILE :

Pancreatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia.

J. Amer. Med. Ass. 1964, 190, 30.

(52) - ESPINER and BEAVEN :

Non specific islet cell tumor of the pancreas with diarrhea.

Quart. J. Med. 1962, 31, 447.

(53) - Mac GRAVAN, UNGER and RECANT

A glucagon secreting alpha cell carcinoma of the pancreas.

New. Engl. J. Med. 1966, 274, 1408

(54) - FROMANTIN M.

Une forme rare de polyadénomatose endocrinienne : association d'un syndrome aménorrhée - galactorrhée par tumeur hypophysaire et d'un adénome parathyroïdien.

In : Presse Méd. 1968, 76 N° 48, 2259.

(55) - VANCE et coll :

Hypersecretion of insulin, glucagon and gastrin in a kindred with multiple adenomatosis.

Diabetes, 1968, 17, 299.

(56) - WADELL, LEONSINS, ZUIDEMA :

Gastric secretory and other laboratory studies in 2 patients with ZOLLINGER ELLISON syndrome.

New Engl. J. Med. 1959, 260, 50.

(57) - FEYRTER F :

Uber das inselorgan des Menschen
Ergbn. Allg. Path. Anat. 36 : 3, 1943.

(58) - BRAUNSTEIN, STEPHENS, GIBSON :

Secretory granules im medullary carcinomas of the thyroïd = electron-microscopic demonstration

Arch. Path 85 = 306, 1968.

(59) IBAÑEZ, COLE, RUSSELL, CLARK

Solid carcinoma of the thyroïd gland analysis of 53 cases.

Cancer 20 = 706, 1967

(60) RUDOLF and WEICHERT :

The neural ectodermal origine of the peptide - secreting endocrine glands.

Amer. J. of Medecine. Août 1970 -

49 - 2 - p. 232 - 241.

AUTRES OUVRAGES CONSULTÉS

(61) - DEBRAY Ch. et coll :

Adénomatose polyendocrinienne. Syndrome de ZOLLINGER ELLISON

Revue Int. Hepat. 1965, 15, 527 - 534.

(62) - BADER JP :

Le syndrome de ZOLLINGER ELLISON

Médecine interne 1968 - Vol. 3 N°5 p. 369.

(63) - BADER JP et BONFILS S :

Le syndrome de ZOLLINGER ELLISON : étude clinique, biologique et anatomique de 10 observations.

Presse méd. 1967, 75 N° 53 : 2709 - 2712.

(64) - NICOLINO J :

Le syndrome de ZOLLINGER ELLISON :

Le sud médical et chirurgical. 30 Juin 1967

102, 25. 38 = 13518 - 13522

(65) - DUPREY J :

Le syndrome de WERMER

Vie Médicale 53-33 : 4085 - 4089

Octobre 1972 - 4.

(66) - Snyder and Deiss : Five families with multiple endocrine adenomatosis

Annals Internal Medecine 76 1 53 à 58
Janvier 1972.

(67) - CRAVEN, GOODMANN and CARTER :
Familial multiple endocrine adenomatosis
Multiple endocrine neoplasia type I

Arch. Internal. Med.
129. 4 p. 567 - 569 Avril 1972

(68) - HAROLD CONN and BANE : ZOLLINGER ELLISON syndrome

Southern Medical Journal

64 : 163 - 8 February 1971.

(69) DAVID KIPNIS
Multiple endocrine adenomatosis
American Journal of Med. octobre 1969
Vol. 47 N° 4 p. 608

(70) GUILLARD, HIVET, LEVAME et MARTIN :
Les limites du syndrome de ZOLLINGER-ELLISON.
A propos d'une observation.
Semaine Hop. 44e, 48, pp. 2269
20 novembre 1968.

— — —

V U

et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

Professeur MALET.

Le Doyen de la Faculté de Médecine
PITIÉ - SALPETRIERE :

Professeur CASTAIGNE

Le Président de Thèse :

Professeur CHOMETTE.

— — —